

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

Aspectos epidemiológicos de la relación entre infección y colonización
por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Análisis de la temporada gripal 2017-2018,
predominio del linaje Yamagata de la gripe B en los adultos

Citología de cérvix y determinación de virus papiloma humano en la práctica preventiva
ginecológica asistencial privada: resultados 2016-2018

Quimiohipertermia endovesical recirculante en el tratamiento
del cáncer vesical no músculo invasivo

Masa renal de rápido crecimiento
Miomectomía complicada con microangiopatía trombótica

Síndrome constitucional y pancitopenia a estudio.
Un diagnóstico inesperado



Medicina Balear, òrgan de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, va aparèixer el 1986 amb l'objectiu de donar curs a les inquietuds científiques i fomentar l'esperit d'investigació dels professionals de la sanitat balear i amb la pretensió suplementària de projectar en la societat temes d'interès sanitari.

Medicina Balear publica en català, castellà o anglès treballs originals, articles de revisió, cartes al director i altres escrits d'interès relacionats amb les ciències de la salut i presta particular atenció als treballs que tinguin per àmbit les Illes Balears i altres territoris de la conca mediterrània occidental. La revista sotmet els originals a la revisió anònima per al menys dos experts externs (peer review).



El material científic publicat a **Medicina Balear** resta protegit per drets d'autor. **Medicina Balear** no és responsable de la informació i opinions dels autors.

Aquesta obra -llevat que s'indiqui el contrari en el text, en les fotografies o en altres il·lustracions- és subjecta a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. Així, doncs, s'autoritza al públic en general a reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada.

Medicina Balear es troba incorporada a la Biblioteca Digital de les Illes Balears, de la Universitat de les Illes Balears, i està inclosa en les bases de dades següents: Latindex (catàleg), Dialnet, Índice Médico Español, DOAJ, Imbiomed



IME
Índice
Médico
Español

Dialnet

latindex

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

IMBIOMED

EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



www.ramib.org

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: info@ramib.org
Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

Disseny i maquetació

Intel·lència Publicitat - www.intel·lencia.es - intel·lencia@intel·lencia.es

MEDICINA · BALEAR

Publicació quadrimestral de ciències de la salut de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Director A. Arturo López González, *RAMIB*,
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (*RAMIB*)

CONSELL EDITORIAL

Subdirector	Joan March Noguera, <i>RAMIB</i>
Editor científic	Marta Couce Matovelle, <i>Case Western Reserve University</i>
Assessors editorials	José A. Guijarro Pastor, <i>AEMET</i> · Jaume Rosselló Mir, <i>UIB</i>
Redactor en cap	J. L. Olea Vallejo, <i>RAMIB</i>
Vocals	Antoni Aguiló Pons, <i>Universitat de les Illes Balears</i> · Antonia Barceló Bennassar, <i>Hospital Son Espases</i> · Bartolomé Burguera González, <i>Cleveland Clinic (Ohio)</i> · Amador Calafat Far, <i>Socidrogalcohol</i> · Carlos Campillo Artero, <i>Universitat Pompeu Fabra</i> · Valentín Esteban Buedo, <i>Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana</i> · Carmen González Bosch, <i>Universitat de València</i> · Miguel A. Limon Pons, <i>Institut Menorquí d'Estudis</i> · Jordi Martínez Serra, <i>Hospital Son Espases</i> · Virgili Páez Cervi, <i>Bibliosalut</i> · Lucio Pallarés Ferreres, <i>Hospital Son Espases</i> · Ignacio Ricci Cabello, <i>University of Oxford</i> · Guillermo Sáez Tormo, <i>Universitat de València</i> · M ^a Teófila Vicente Herrero, <i>IUNICS</i>

CONSELL CIÉNTIFIC

M^a José Anadón Baselga (*Universidad Complutense de Madrid*), Miquel Capó Martí (*Universidad Complutense de Madrid*), Antonio Coca Payeras (*Universitat de Barcelona*), James Drane (*Edinboro University*), Leopoldo Forner Navarro (*Universitat de València*), Alexandre García-Mas, (*Universitat de les Illes Balears*), Antoni Gelabert Mas (*Universitat Autònoma de Barcelona*), Joan Grimalt Obrador (*Consell Superior d'Investigacions Científiques, CSIC*), Federico Hawkins Carranza (*Universidad Complutense de Madrid*), Joan Carles March Cerdà (*Escuela Andaluza de Salud Pública, EASP*), Gabriel Martí Amengual (*Universitat de Barcelona*), Jasone Monasterio Aspíri (*Universitat Autònoma de Barcelona*) Rosa Pulgar Encinas (*Universidad de Granada*), Ciril Rozman (*Universitat de Barcelona*), Joan Benejam Gual (*Hospital de Manacor*), Joan Llobera Cànaves (*Atenció Primària - Mallorca*).

Amb la col·laboració de



G CONSELLERIA
O PRESIDÈNCIA

I
B
/

Fundació
Patronat Científic



Col·legi de Metges
Illes Balears

www.medicinabaleaar.org

CONCESIÓN DE BECAS Y PREMIOS 2019

Becas *Fundació Banc Sabadell* de rotación externa para MIR, Becas de Innovación, Premio *Fundació Mutual Mèdica* al mejor proyecto de tesis doctoral, Premios a trabajos científicos y Certamen de casos clínicos para MIR.

El jurado calificador de los premios y becas convocados por la *Fundació Patronat Científic* del COMIB, reunido el día 3 de junio del presente, acordó por unanimidad la concesión de las siguientes becas y premios:

BECAS FUNDACIÓ BANC SABADELL DE ROTACIÓ EXTERNA PARA MIR

Dos becas para estancias en hospitales extranjeros, dotadas cada una con 3.000€:

- María Ángeles Martín Martín, residente de la especialidad de Radiodiagnóstico en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de tres meses en la Unidad de Radiología Intervencionista del *Guy's & St. Thomas' Hospital* de Londres, Reino Unido.
- Antonio Morcuende González, residente de la especialidad de Cardiología en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de tres meses en la Unidad de Cardiología Intervencionista del *Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie* de Quebec, Canadá.

Dos becas para estancias en hospitales nacionales, dotadas cada una con 1.500€:

- Isabel María Ruiz Hernández, residente de la especialidad de Traumatología en el Hospital Universitario Son Llàtzer, para una estancia de tres meses en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil del Hospital Teresa Herrera, La Coruña.
- Marta Alamar Cervera, residente de la especialidad de Cardiología en el Hospital Universitario Son Espases, para una estancia de tres meses en la Unidad de Imagen Cardíaca del Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

BECAS DE INNOVACIÓN

Dos becas para la estancia en un hospital extranjero, dotadas cada una de 3.000€:

- Ángel Francisco Carvajal Carrasco, Jefe del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Son Espases, para realizar una estancia de un mes en el Servicio de Cirugía Torácica del *Shanghai Pulmonary Hospital* y en el *Kunming Medical University (Yunnan Cancer Hospital)*, China.
- Marta García Recio, adjunta del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Son Espases, para realizar una estancia formativa de cuatro meses en el Servicio de Trasplante hematopoyético del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York, EEUU.

Queda desierta la adjudicación de dos becas para estancias en hospitales nacionales, dotadas de 1.500€ cada una, al no haberse presentado ninguna solicitud.

PREMIO FUNDACIÓ MUTUAL MÈDICA AL MEJOR PROYECTO DE TESIS DOCTORAL

Un premio dotado con 2.000€:

- Cátia Vanessa Costa Jordão, médico residente de la especialidad de Oftalmología en el Hospital Universitario Son Espases, con el título "Resultados clínicos de distintos regímenes de tratamiento con antiVEGF en la DMAE exudativa".

PREMIOS A TRABAJOS CIENTÍFICOS

Tres premios de 1.500€:

- "Premio Damià Carbó" al trabajo científico titulado "Aspectos Endoscópicos del tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada con Levodopa/Carbidopa intraduodenal", cuyos autores son Carmen Garrido Durán, Sam Khorrani Minaei, Pau Sendra Rumbau, Joaquín Fernández García, Marcelo García Hernández e Inés Lagarda Ramírez.
- "Premio Mateu Orfila" al trabajo científico titulado "La resección hepática y la transfusión sanguínea como factores de riesgo de morbilidad en cirugía citoreductora con HIPEC de origen colorrectal", cuyos autores son Carla Soldevila Verdeguer, Juan José Segura Sampedro, Cristina Pineño Flores, Pilar Sanchís Cortés, Xavier González Argenté y Rafael Morales Soriano.
- "Premio Metge Matas" a la publicación "*Our experience in riboflavin and ultraviolet light pathogen reduction technology for platelets: from platelet production to patient care*", cuyos autores son M^a Teresa Jiménez Marco, Marta García Recio y Enrique Girona Llobera.

CERTAMEN DE CASOS CLÍNICOS PARA MIR

Tras la exposición pública de los cinco casos clínicos seleccionados como finalistas, el jurado, reunido el día 7 de junio del presente, acordó conceder:

- El primer premio, dotado de 1.000€, al caso titulado "Importancia de la secuenciación genética en el diagnóstico de citopenias de etiología incierta. A propósito de un caso", cuyos autores son Fernando Rafael Aguirregomezcorta García, Álvaro Obrador Sánchez, Samuel Navarro Noguera y Mikael Lorite Reggiori.
- El segundo premio, dotado de 500€, al caso titulado "Mujer de 83 años con síndrome consuntivo y fiebre" y las autoras son Núria Orta Tomàs y Ana Isabel Cañabate Figuerola.

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaar.org

SUMARI

EDITORIAL

- El cribado del cáncer colo-rectal: Situación en las Islas Baleares y propuestas de acción** ————— 9-11

Carlos Dolz, Javier Cortés

ORIGINALS

- Aspectos epidemiológicos de la relación entre infección y colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina** ————— 13-21

Antonio Pareja Bezares

- Análisis de la temporada gripal 2017-2018, predominio del linaje Yamagata de la gripe B en los adultos** ————— 22-27

Jordi Reina, Pablo Fraile, Joaquín Dueñas, Olga Hidalgo, Joan Vidal, Melchor Riera

- Citología de cérvix y determinación de virus papiloma humano en la práctica preventiva ginecológica asistencial privada: resultados 2016-2018** — 28-31

Ana Forteza, Mariana Oliveras, Javier Cortés

- Quimiohipertermia endovesical recirculante en el tratamiento del cáncer vesical no músculo invasivo** ————— 32-38

Alejandro Sousa Escandón, Juan León Mata, Daniel Sousa-González, Silvia Rodríguez Gómez, Idelfonso Piñeiro Díaz

ESTUDI DE CASOS

- Masa renal de rápido crecimiento** ————— 39-41

Xavier Amau Sabaté Arroyo, José Luis Bauzá Quetglas, Jordi Guimerà García, Valentí Tubau Vidaña, Pedro Pizá Reus

- Miomectomía complicada con microangiopatía trombótica** ————— 42-44

Marta Jiménez Vidal, Miguel Estade Riart, Pablo Gandía González

- Síndrome constitucional y pancitopenia a estudio. Un diagnóstico inesperado** ————— 45-48

Francisca Artigues Serra, Alejandro Pablo Formica Formica, Adrián Ferré Beltrán, María Magdalena Femenías Sureda



¿Qué profesional puede tener 45 años de edad y 90 de experiencia?

La respuesta es Banca March

La experiencia de un profesional no está únicamente en su edad, sino también en la edad de la firma para la que trabaja.

Y 90 años de experiencia es lo que ofrecen los profesionales de Banca March.

90 años gestionando patrimonios y demostrando entre otras cosas, que la prudencia no está reñida con la rentabilidad.



MEDICINA • BALEAR

SCIENTIFIC JOURNAL OF THE ROYAL ACADEMY OF MEDICINE OF THE BALEARIC ISLANDS

www.medicinabalea.org

CONTENTS

EDITORIAL

- Colorectal cancer screening: Situation in the Balearic Islands and proposals for action** ————— 9-11

Carlos Dolz, Javier Cortés

ORIGINALS ARTICLES

- Epidemiological aspects of the relationship between Infection and colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*** ————— 13-21

Antonio Pareja Bezares

- Analysis of the influenza season 2017-2018, predominance of the Yamagata lineage of influenza B in adults** ————— 22-27

Jordi Reina, Pablo Fraile, Joaquín Dueñas, Olga Hidalgo, Joan Vidal, Melchor Riera

- Cervical cytology and determination of human papillomavirus in private gynecological preventive practice: results 2016-2018** ————— 28-31

Ana Forteza, Mariana Oliveras, Javier Cortés

- Recirculating endovesical chemohyperthermia in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer** ————— 32-38

Alejandro Sousa Escandón, Juan León Mata, Daniel Sousa-González, Silvia Rodríguez Gómez, Idelfonso Piñero Díaz

CASE ESTUDIES

- Rapidly growing renal mass** ————— 39-41

Xavier Amau Sabaté Arroyo, José Luis Bauzá Quetglas, Jordi Guimerà García, Valentí Tubau Vidaña, Pedro Pizá Reus

- Myomectomy complicated by thrombotic microangiopathy** ————— 42-44

Marta Jiménez Vidal, Miguel Estade Riart, Pablo Gandía González

- Constitutional syndrome and pancytopenia. An unexpected diagnosis** ————— 45-48

Francisca Artigues Serra, Alejandro Pablo Formica Formica, Adrián Ferré Beltrán, María Magdalena Femenías Sureda

Haz algo grande por tu salud



#Duerme 1HoraMás

En Asisa somos expertos en salud y sabemos que el sueño es vital para el buen funcionamiento de tu corazón, tu cerebro y todo tu organismo.

Los especialistas determinan que **una persona adulta necesita entre 7 y 9 horas diarias de sueño** para estar bien.

Sin embargo, se estima que el 80% de los españoles duermen menos de este tiempo,

exponiéndose a **sufrir hipertensión, taquicardia, depresión, pérdida de memoria, sobrepeso y diabetes**, entre otros problemas. Y como sabes, **en Asisa solo nos preocupa tu salud. Por eso invertimos todos nuestros recursos en cuidarte**, incluido este anuncio en el que te aconsejamos que duermas una hora más todos los días.

Empresa Colaboradora:

**TR 200 AÑOS**

Asisa Palma de Mallorca.
C/ Pere Dezcallar i Net, 10
asisa.es 901 10 10 10

*Nada más que tu salud
Nada menos que tu salud*

asisa 

EDITORIAL

El cribado del cáncer colo-rectal: Situación en las Islas Baleares y propuestas de acción

Colorectal cancer screening: Situation in the Balearic Islands and proposals for action

Carlos Dolz¹, Javier Cortés²

1. Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma.

Vicepresidente de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva.

2. Presidente de la Junta de Baleares de la aecc.

Miembro del Comité Técnico Nacional de la Asociación Española contra el Cáncer.

Resumen

Se presenta la situación del cribado del cáncer de colon en Islas Baleares y se formulan propuestas para la mejora, muy necesaria, de su aplicación comunitaria.

Palabras clave: cribado, cáncer, colon

Abstract

The situation of colon cancer screening in the Balearic Islands is presented and proposals are made for the much-needed improvement of its community application.

Keywords: screening, cancer, colon.

El número de casos nuevos de cáncer colo-rectal (CCR) diagnosticados en España durante los últimos 25 años ha experimentado un suave pero progresivo incremento¹. En Islas Baleares, los últimos datos publicados informan² que en 2018 se diagnosticaron en la Comunidad 761 casos de CCR, el cáncer más incidente, que provocaron 280 muertes, un 36.7% de mortalidad, una cifra inaceptable si los mecanismos preventivos secundarios de CCR hubieran sido aplicados. En efecto, el Consejo Europeo estableció unas recomendaciones con fecha de 2 de diciembre de 2003³, encaminadas a implantar su diagnóstico precoz, al tiempo que instaba a los países miembros de la Unión Europea a establecer programas de cribado usando como test primario la detección de sangre oculta en heces (T.SOH) en hombres y mujeres con edades entre 50 y 74 años.

En la Orden SSI 2065/2014 de octubre 2014, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España establece la cartera básica de Servicios Comunes del Sistema Nacional de Salud⁴. Entre ellos, los programas de cribado poblacional de cáncer de mama femenina, cérvix y colon. Este último tiene como objetivo cubrir la población de hombres y mujeres de edades comprendidas entre 50 y 69 años, a quienes se realizaría el T.SOH con intervalo cada 2 años, indicándose una colonoscopia a aquellas personas con prueba positiva. La citada Orden dispone que la implantación del cribado poblacional de CCR deberá hacerse de forma progresiva, de manera que en el plazo de cinco años desde la entrada en

vigor de la Orden, todas las Comunidades Autónomas, las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla y la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFA-CE), el Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS) y la Mutualidad General Judicial (MUGEJU), hayan iniciado este programa y en diez años, la cobertura, entendida como invitación a participar, se aproxime al 100%.

A pesar de que el CCR es el más frecuente en la especie humana, no deja de sorprender la percepción que tiene la población española sobre qué tumor le preocupa más. Según el Observatorio del Cáncer de la Asociación Española contra el Cáncer (aecc)⁵, los cánceres que más preocupan a los españoles son los de mama femenina, pulmón y próstata. El CCR ocupa el sexto puesto en el ranking de preocupación. Si se pregunta a la población general por qué cree que es poco probable que se le pudiera diagnosticar un CCR, las respuestas más frecuentes fueron por no tener síntomas, no tener antecedentes familiares, no haber sufrido nunca enfermedades del intestino y no sufrir irregularidades en el hábito deposicional. Esta información pone de manifiesto la distorsión en la percepción del riesgo de sufrir un CCR que tienen muchos ciudadanos de nuestro país, por lo que mejorar la información y la formación al respecto entre ellos se convierte en tarea a todas luces prioritaria.

Los resultados del Programa de Cribado de CCR (PC-CCR) en España son equiparables a los que obtienen otros países europeos^{6,7}. Si tomamos los datos obteni-

dos el año 2015, comprobamos que la tasa de participación de la población española invitada a participar fue del 49,92%, los T.SOH fueron positivos en el 6,81%, la tasa de detección de adenoma de alto y riesgo intermedio fue del 21,99‰ y la tasa de detección de cáncer del 2,86‰. El test de SOH demostró tener un valor predictivo positivo para cualquier adenoma y cáncer invasivo del 60,57%, un valor predictivo positivo para adenomas de alto y riesgo intermedio del 35,96% y un valor predictivo positivo para el CCR del 4,68%. Puede, en consecuencia, afirmarse que la colonoscopia detecta en un 60% de los casos una lesión pre-maligna o maligna en los participantes en el PC-CCR. Obviamente, este dato es sencillamente espectacular y demuestra que esta estrategia es enormemente eficaz.

Cuando comparamos los datos nacionales con los datos de las Islas Baleares para el mismo año 2015^{6, 8}, observamos que en las Islas Baleares se obtuvo una tasa de detección de cualquier adenoma incluido alto riesgo del 24,9‰, y del 2,5‰ de CCR in situ + CCR invasor. Se comprueba que el análisis comparativo de eficacia del PC-CCR en las Islas Baleares está en sintonía con los alcanzados en el resto de España (**Tabla I**). No obstante, se manifiesta que es necesaria una mayor participación por parte de la población a nivel estatal y particularmente a nivel balear. Una tasa de participación balear del 41% dista muchísimo de las tasas del 72% que se alcanza en Holanda o Finlandia⁷. En este sentido, parece necesario incrementar concienciación, la información y la formación ciudadana, aprovechando todos los medios de comunicación y divulgación a nuestro alcance, tarea en la que aecc está comprometida tanto a nivel Nacional como Autonómico.

Los resultados de la ejecución durante el período 2015-2018 del PC-CCR en la comarca del Raiguer en Mallorca, que fueron presentados públicamente⁹ son muy positivos y estimulantes: Se enviaron 57.260 cartas de invitación, se realizaron 16.765 T.SOH, se realizaron 1006 colonoscopias de cribado detectando en 246 personas adenomas avanzados y 57 casos de cáncer colo-rectal en pacientes asintomáticos y sin antecedentes familiares.

En el año 2017 el PC-CCR había alcanzado al 100% de la población de las Comunidades Autónomas (CCAA) de Valencia, Cantabria, País Vasco, Castilla y León y Navarra. Al finalizar el año 2019 habrán completado el 100% las CCAA de Cataluña, La Rioja, Galicia, Asturias y Cas-

tilla la Mancha. Para el año 2020, completarán Madrid, Andalucía y Aragón⁶.

En las Islas Baleares la cobertura del PC-CCR está estancada desde el año 2015, en el 29,2% de la población⁸. Las razones de esta parálisis no son fáciles de analizar, probablemente son multifactoriales.

Por una parte, se precisan recursos humanos y tecnológicos, y ambos dependen de aportaciones económicas, derivadas de decisiones políticas. La incorporación de la sedación dirigida por el propio endoscopista y administrada por enfermería en pacientes de bajo riesgo contribuirá positivamente en la contención de los antes citados costes económicos. La mejora en los equipos endoscópicos y la adicción de nuevas técnicas de resección de lesiones, incrementarán las tasas de detección y curación de lesiones pre-malignas y malignas no invasivas.

Con el ánimo de confirmar la rentabilidad médica de los PC-CCR, y para afianzar el convencimiento político de acción, que fija el coste-beneficio de las intervenciones en Salud Pública como objetivo fundamental, debemos enfatizar lo aportado por una revisión sobre las valoraciones económicas de los PC-CCR¹⁰, en la que los autores concluyen que cuando se comparan las alternativas de llevar a cabo un programa de cribado a la población frente a la alternativa de no hacerlo, el PC-CCR es una estrategia preventiva secundaria altamente eficiente (coste-efectiva).

Se ha argumentado que la implantación o la extensión del PC-CCR deberían producirse en el contexto de ausencia de lista de espera de colonoscopia, una opinión por lo menos discutible. Las listas de espera proceden de una situación histórica caracterizada en parte por indicaciones inadecuadas de colonoscopia, no ajustadas a las recomendaciones actuales. La indicación hospitalaria de una colonoscopia es privilegio de cualquier médico hospitalario, pero no todos ellos conocen los criterios de solicitud de una colonoscopia ni los intervalos de seguimiento de las lesiones pre-malignas y malignas del colon. Sería muy necesario, casi imprescindible, que todos los aspirantes a solicitar una colonoscopia consultaran una publicación clave al respecto, de publicación reciente y muy actualizada¹¹, o si se prefiere, acceder a los algoritmos que de forma esquemática ha publicado la SEED¹². También valoramos y recomendamos por útil desde el punto de vista asistencial y docente la creación de consultas externas monográficas,

Tabla I

Parámetros de eficacia del PC-CCR. Año 2015	CCAA España	Islas Baleares
Tasa de detección de adenoma de riesgo alto e intermedio	21,99‰	24,9‰
Tasa de detección de CCR in situ + CCR invasor	2,86‰	2,5‰
Valor predictivo del TSOH + para adenomas	35,96%	38,1%
Valor predictivo del TSOH + para el CCR	4,69%	4,1%
Valor predictivo del TSOH para cualquier adenoma y Cáncer	60,57%	
Tasa de participación	49,92%	41%

TSOH: test de sangre oculta en heces

las llamadas *Consulta de Pólipos de Colon de Riesgo*, donde digestólogos especializados tamizan, direccionan o re-direccionan solicitudes de colonoscopia para seguimiento de lesiones pre-malignas o malignas de colon.

Los médicos de Atención Primaria por lo general no disponen de un acceso abierto a la solicitud de una colonoscopia. En el sector poblacional del hospital donde trabaja uno de los firmantes de este trabajo (CD), los médicos de Atención Primaria únicamente pueden solicitar una colonoscopia en el supuesto de alta sospecha clínica de CCR. Algunos de ellos utilizan este supuesto permitiendo el acceso a solicitudes de cribado oportunista o por otras causas poco consistentes con el epígrafe de la prestación. El análisis de los resultados obtenidos por esta vía, demostró que la colonoscopia por alta sospecha de CCR mostró en el año 2016 una tasa de detección de adenoma o CCR del 22,9% y de colonoscopias normales del 76%. El contraste de estos datos con las tasas de detección del adenoma o cáncer del 60,5% (**Tabla I**) que consigue el PC-CCR es ciertamente inquietante y ejemplariza la necesidad de intervenir con decisión en la modificación del actual sistema.

Para finalizar, un recordatorio: con motivo del Día Mundial contra el Cáncer (4 de marzo) y del Día Mundial contra el Cáncer de Colon (31 de marzo) del año 2019 y con el auspicio y el refrendo de la aecc de Islas Baleares, el Parlamento de las Islas Baleares aprobó por unanimidad sendas Declaraciones Institucionales en las que, entre otras cosas, puede leerse lo siguiente:

- El diagnóstico precoz de los cánceres de mama femenina, colon-recto y cuello de útero es altamente eficaz y eficiente. La participación en los programas en aplicación en la Comunidad Autónoma es extremadamente recomendable y debe ser promovida. Es prioritario hacer un seguimiento de los resultados de los programas y mantener actualizada su estructura.
- La importancia por parte de las administraciones públicas competentes de informar y sensibilizar a la población de entre 50 y 69 años sobre esta enfermedad y fomentar la participación de la población diana en el programa de cribado del cáncer de colon, al tiempo que se crea la infraestructura asistencial necesaria para que la implantación del Programa de Detección de Cáncer de Colon para toda la población en riesgo de nuestra comunidad autónoma sea una realidad y se cumpla así con el principio de equidad.

Que los grupos políticos y las Instituciones de Gobierno Municipal, Insular y Autonómico que salgan de las elecciones en curso en el momento de redactar este texto se atengan a este compromiso es nuestro deseo y, si se nos permite, nuestra exigencia. Para que amenazas para la salud que siguen estando presentes sean obviadas mediante las aplicaciones con alta cobertura poblacional de programas de cribados altamente eficaces y eficientes. Para llevar a cabo este trabajo, para cubrir este objetivo, aecc Islas Baleares ofrece todo su apoyo institucional y logístico.

Bibliografía

1. López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, García-Pérez J, Ramis R et al: Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*. 2014; 14: 535.
2. Impacto del Cáncer en las Illes Balears. Observatorio del cáncer de la aecc. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJoiZT-k1ZTVmNDkMTNjNi00MDA1LTk5N2QtYThjYjZmNzEwOTZmliwidCI6ImZhOTdiZTU0LWlwMzctNDkxYy05M2JjLTYxMTEuZGRiODdkOSI-slmMiQj9>. Acceso 19 de mayo 2019
3. Diario Oficial de la Unión Europea. Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre el Cribado del Cáncer. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=O-J:L:2003:327:0034:0038:ES:PDF> Acceso 20 de mayo 2019
4. Orden SSI 2065. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Disponible en: <http://www.caib.es/sites/estrategiacancer/ca/memories/> Acceso 20 de mayo 2019
5. Realidad del Cáncer en España. Observatorio del cáncer de la aecc. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/actualidad/noticias/observatorio-cancer-aecc-proyecto-conocer-realidad-cancer-espana>. Acceso 20 de mayo 2019.
6. Situación actual de los programas de cribado de cáncer colorrectal en España 2017. Red de Programas de Cribado de Cáncer. Disponible en: <http://www.cribadocancer.com/index.php/cancer-colorrectal/red-de-programas-de-cribado-espanoles/situacion>. Acceso 20 de mayo 2019.
7. Cancer screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf. Acceso 21 de mayo 2019.
8. Programa de detecció precoç del càncer de colon i recte a les Illes Balears. 2015. Disponible en: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/2015-activitat-PDPCCR-illes-balears.pdf>. Acceso 18 de mayo 2019
9. Reyes J.: Resultados Programa Cáncer de Colon. Sesión Informativa. Hospital de Inca. 22 de marzo 2019.
10. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H.: Cost-effectiveness of colorectal cancer screening - an overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24: 439-49
11. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clófent-Vilaplana J et al: Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41:5 85-596.
12. Dolz C, Brullet E, Campo R Editores: Colonoscopia. Segunda edición. Pantonerías. Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Disponible en: https://wseed.org/images/site/pantoneria_SEED_colonosopia.pdf. Acceso 21 de mayo 2019.



DESCUBRA NUESTRAS
**COBERTURAS
EXCLUSIVAS**
PENSADAS
PARA USTED
Y SU HOGAR

Hasta un

25%*
dto.

en su Seguro de Hogar

LA LLAVE DE LA SEGURIDAD DE SU CASA

- ✓ MANITAS DEL HOGAR
- ✓ MANITAS DE ASISTENCIA
- ✓ MANITAS TECNOLÓGICO
- ✓ ASISTENCIA INFORMÁTICA



www.amaseguros.com
902 30 30 10

A.M.A. PALMA DE MALLORCA

Barón de Pinopar, 10 Tel. 971 71 49 82 pmallorca@amaseguros.com

Síguenos en



(*) Promoción válida para presupuestos de nueva contratación, realizados hasta el 30 de junio de 2017. No acumulable a otras ofertas. Consulte condiciones en su oficina provincial A.M.A.

ORIGINAL

Aspectos epidemiológicos de la relación entre infección y colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Epidemiological aspects of the relationship between Infection and colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus

Dr. Antonio Pareja Bezares

Hospital U. Son Llàtzer

Correspondencia

Dr. Antonio Pareja Bezares

Hospital U. Son Llàtzer

Ctra. de Manacor, 07198 Palma

Tel.: +34 871 20 20 00 - E-mail: tpareja.bezares@gmail.com

Recibido: 4 - II - 2019

Aceptado: 25 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.13

Resumen

Objetivos: Estudiar aspectos epidemiológicos de la relación infección-colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina (MRSA).

Metodología: Casos incidentes de MRSA en Hospital Son Llàtzer de Palma en 10 años (Enero 2003 a Diciembre 2012). Estudio descriptivo transversal. Principales variables: muestra clínica donde se aisló MRSA, colonización nasal y/o cutánea y distribución por edad y sexo. Se hizo análisis estadístico univariante, bivalente y multivariante.

Resultados: 691 casos estudiados, 688 con muestra clínica. Media de edad 68,2 años ($IC_{95\%}$: 66,8-69,6), 417 hombres (60,3%). MRSA en muestras de herida 46,7% y respiratorias 30,6%. 53,5% presentaban colonización nasal y 38,4% cutánea. A nivel bivalente, las muestras de heridas y respiratorias se asociaron a colonización nasal. Muestras de orina se asociaron a colonización cutánea. A nivel multivariante, las variables que mejor explicaban la presencia de MRSA en muestras de herida fueron ser hombre, mayor de 65 años y presentar colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea.

Conclusiones: MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina, MRSA, muestras heridas, muestras respiratorias, muestras urinarias, colonización nasal, colonización cutánea.

Abstract

Objectives: Examine epidemiological aspects of the relationship infection-colonization by Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Methods: MRSA incident cases at Son Llàtzer Hospital in Palma during 10 years (January 2003 to December 2012). Study transversal descriptive. Principal variables: clinical sample where MRSA were isolated, nares or/and cutaneous colonization, age and sex. Univariate, bivariate and multivariate statistical analyses were undertaken.

Results: 691 cases were studied, 688 with clinical samples. Mean age was 68.2 years ($CI_{95\%}$: 66.8-69.6), 417 men (60.3%). MRSA isolated in samples from wounds 46.7% and in respiratory 30.6%. 53.5% had nares colonization and 38.4% cutaneous. At the bivariate level, wounds and respiratory samples were associated to nares colonization. Urine samples were associated to cutaneous colonization. At the multivariate level, the variables that better explained the presence of MRSA in wound samples were to be men, over 65 years old and have nares colonization. For MRSA in respiratory samples were to be men over 65 years old and nares colonization. For MRSA in urine samples, to be over 65 years old and have cutaneous colonization.

Conclusions: MRSA was mainly isolated in wound and respiratory samples. Nares colonization was the most frequent.

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA, wounds samples, respiratory samples, urine samples, nares colonization, cutaneous colonization.

Introducción

Staphylococcus aureus es parte de la flora bacteriana habitual de los seres humanos y también se puede encontrar en otros mamíferos, así como en aves. Se sabe, a través de registros históricos, que esta bacteria ha sido una causa importante de infecciones en los seres humanos. Incluso en momias egipcias se ha visto que tienen alteraciones patológicas compatibles con osteomielitis estafilocócica. Este microorganismo tiene la capacidad excepcional de transformarse y estar un paso por delante de las novedades terapéuticas.

Staphylococcus aureus sigue siendo una gran amenaza para la salud humana. Históricamente, *Staphylococcus aureus* fue sin duda un patógeno significativo antes del desarrollo de los antibióticos. Por ejemplo, en el siglo pasado, *Staphylococcus aureus* fue una causa de muerte importante en la pandemia de gripe de 1918, entre los que desarrollaron neumonía bacteriana secundaria.

Staphylococcus aureus es un patógeno capaz de causar infecciones en cualquier parte del cuerpo, desde formas leves a fatales y tanto en la comunidad como en los hospitales.

En un estudio llevado a cabo por el National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) de 1990 a 1999, *Staphylococcus aureus* fue la causa más frecuente de infecciones nosocomiales en general¹. Otros estudios han mostrado que *Staphylococcus aureus* es la causa principal de las infecciones nosocomiales del torrente sanguíneo¹⁻². Un estudio británico de dos grandes hospitales, donde se incluían 216.644 pacientes hospitalizados desde abril de 1997 a marzo de 2004 señaló que la incidencia global de infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* se había incrementado significativamente, debido principalmente al aumento de bacteriemias por cepas de *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés)³. Cabe destacar el mal pronóstico de la endocarditis infecciosa por MRSA, que es la complicación más grave de la bacteriemia, en comparación con *Staphylococcus aureus* Sensible a la Meticilina (MSSA).

El tratamiento inicial de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en los 40 incluía un antibiótico β -lactámico, la penicilina. Sin embargo, a finales de la misma década, el 50% de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran resistentes a la penicilina en USA. En 2005, más del 90% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en los hospitales de todo el mundo eran resistentes a la penicilina. Este microorganismo en la década de los 50 surgió como una causa importante de infecciones nosocomiales graves.

La meticilina es una penicilina semisintética, que fue introducida en 1960 como una alternativa a la penicili-

na para tratar infecciones por *Staphylococcus aureus*. Desde el principio de su comercialización comenzaron a aparecer cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia a la meticilina. La primera cepa MRSA se aisló en un hospital del Reino Unido en 1961 poco después de su introducción en 1960.

La prevalencia de MRSA también varía de acuerdo con el origen de la muestra. Por ejemplo, la prevalencia de MRSA entre los *Staphylococcus aureus* aislados y considerados como origen de la neumonía nosocomial es de más del 30%; para los aislados en la infecciones de las vías urinarias está entre el 20% y 30% de entre los aislados de hemocultivos; en cambio, entre los aislamientos asociados con infecciones de piel y tejidos blandos es del 20%. La razón podría ser debida al tratamiento antibiótico prolongado de los pacientes gravemente enfermos, que generalmente tienen estancias hospitalarias más largas, lo que resulta en una mayor presión antibiótica. También se ha estudiado la distribución en diferentes salas de los hospitales, y se ha encontrado que el mayor porcentaje de MRSA está en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). MRSA se aísla con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres. En cuanto a la relación entre la edad y la prevalencia de MRSA, la distribución tanto de MSSA como de MRSA entre los diferentes grupos de edad se ha encontrado similar. Sin embargo, con la excepción de los recién nacidos, las infecciones por *Staphylococcus aureus* se incrementan más a menudo con el aumento de la edad, pero su prevalencia disminuye después de 75 años.

La transmisión de MRSA se mantiene mediante un ciclo dinámico de transmisión entre los seres humanos y su entorno. La "transferencia" de MRSA a partir de un paciente afectado a un huésped susceptible ocurre habitualmente a través de las manos del personal sanitario aunque los objetos contaminados, las superficies y el aire pueden estar implicados en la transmisión, ya sea directa o indirectamente.

MRSA se encuentra colonizando varias localizaciones del cuerpo humano, siendo la ventana anterior nasal el lugar más común en los portadores. Un estudio observacional retrospectivo en EE.UU. mostró que la tasa de portadores de MRSA era del 10,8%, entre ellos, el 85,3% eran portadores nasales asintomáticos⁴. La colonización por MRSA ha mostrado que puede generar 10 veces más infecciones nosocomiales en comparación con la colonización por MSSA⁵.

Los portadores de MRSA pueden propagar sus cepas al medio ambiente de diversas maneras. Las personas con infecciones del tracto respiratorio superior o de heridas producen grandes cantidades de MRSA y se les conoce como "personas nube". Algunas personas propagan el microorganismo después del tratamiento con antibióticos, otras lo transmiten dependiendo del lugar

de colonización y hay quien, al parecer, no propaga. Por tanto, MRSA puede contaminar áreas frecuentemente y la frecuencia de contaminación se correlaciona con el número de sitios del cuerpo con cultivo positivo. Los pacientes infectados por lo general propagan más MRSA que los que están sólo colonizados. La dosis infecciosa para la mayoría de patógenos nosocomiales asociados con el medio ambiente parece ser baja. Para *Staphylococcus aureus*, menos de 15 células fueron suficientes para causar infección en lesiones experimentales.

Staphylococcus aureus es un microorganismo comensal que se ubica y multiplica principalmente en la ventana anterior nasal, aunque también se puede aislar en otras áreas incluyendo faringe, axilas, inglés, periné e incluso en piel sana. La colonización estafilocócica es un proceso complejo y multifactorial. Se calcula que entre el 30-60% de seres humanos sanos son portadores de *Staphylococcus aureus* y ese estado de portador se asocia con un aumento de tres veces en el riesgo de desarrollar una infección clínica⁶.

La colonización puede ser persistente o intermitente. La colonización persistente se refiere a la colonización "crónica" por la misma cepa, generalmente en múltiples localizaciones y que no ha causado infección clínica. La colonización persistente habitualmente no tiene por qué ser tratada, aunque a veces se intenta la erradicación, no siempre necesariamente con éxito. Aproximadamente el 20% de las personas sanas mantienen una colonización persistente. El personal de salud, por ejemplo, puede colonizarse por MRSA esporádicamente en la nariz o en la piel durante su trabajo. Esta colonización intermitente suele indicar que dicho personal sanitario se coloniza con diferentes cepas y durante cortos períodos de tiempo. La colonización intermitente representa aproximadamente un 30% del total de la colonización. El 50% restante, por razones desconocidas, no son susceptibles de ser portadores.

Se plantea que la colonización por MRSA del personal sanitario, tanto intermitente como persistente, puede constituir un riesgo aumentado para la difusión de esta bacteria a pacientes u otro personal sanitario⁷.

La tasa de portadores de *Staphylococcus aureus* es más alta en personas de raza blanca, en hombres y edades avanzadas. Los pacientes con diabetes mellitus, pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua, enfermedad hepática en fase terminal, VIH, enfermedades de la piel (por ejemplo, eczema o psoriasis), obesidad e historia de accidente cerebrovascular tienen tasas más altas de portadores nasales de *Staphylococcus aureus*. Los factores ambientales también pueden influir en el estado de portador nasal. La hospitalización, por ejemplo, ha demostrado ser un factor de riesgo importante. Además, hasta el 65% de las personas con cultivos positivos que viven en un hogar "comparten" ce-

pas genotípicamente idénticas. Las personas que pasan mucho tiempo juntas en espacios reducidos como presos, soldados en instrucción básica, etc. están también en riesgo de ser portadores. Por último, hay cepas que pueden tener un ciclo compartido entre las mascotas y los humanos con los que están en contacto.

El hecho de ser portador de *Staphylococcus aureus* rara vez es causa de enfermedad en personas sanas, pero se asocia con un mayor riesgo de infecciones en diferentes poblaciones de pacientes. El 80% de las bacteriemias estafilocócicas nosocomiales son causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* que colonizan a los pacientes durante el ingreso hospitalario. En comparación con los no portadores, los portadores de *Staphylococcus aureus* tienen aproximadamente cuatro veces más riesgo de desarrollar bacteriemias estafilocócicas nosocomiales. Ser portador de MRSA se asocia con un riesgo aún mayor que los portadores de MSSA. En el estudio de Davis et al. el 19% de los pacientes con colonización por MRSA en el momento del ingreso y el 25% de los que adquirieron la colonización durante la hospitalización desarrolló infección por MRSA, en comparación con el 1,5% y el 2,0% de los pacientes colonizados con MSSA al ingreso y durante la hospitalización respectivamente⁸. Los pacientes con colonización nasal por MRSA tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar infección de la herida por estafilococos después de un procedimiento quirúrgico que aquellos que no están colonizadas⁴⁰. Según un meta-análisis, publicado en el año 2008, la colonización por MRSA estuvo asociada con un incremento de 4 veces en el riesgo de infección en comparación con MSSA⁹.

Se han publicado trabajos donde se plantea que el tiempo medio de portador de MRSA estaría por encima de los 40 meses¹⁰⁻¹⁴.

Los portadores tanto de MSSA como de MRSA parece que juegan un papel clave en la epidemiología y la patogenia de las infecciones asociadas a la comunidad y las asociadas a hospitales.

El objetivo de esta investigación fue estudiar diferentes aspectos epidemiológicos de la relación existente entre infección y colonización por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Metilina en el Hospital Son Llàtzer de Palma en un período de 10 años (Enero de 2003 hasta Diciembre de 2012).

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo transversal. Incluyéndose como población de estudio todos los casos incidentes de MRSA identificados en el Laboratorio de Microbiología y registrados en la base de datos Sistema de Notificación Automática de Microorganismos Multirresistentes (SNA-

MoMR), del Hospital Son Llàtzer, durante el período de 1 enero de 2003 hasta 31 de diciembre de 2012 (10 años). Para cada caso incidente de MRSA se recogieron una serie de variables que junto con su definición operativa y categorización se exponen a continuación:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	CATEGORÍAS
Edad	Edad en el momento de la identificación de MRSA en el Hospital. Calculada a partir de la Fecha de Nacimiento y Fecha de Identificación.	Años cumplidos
Sexo	El que consta en la Historia Clínica.	Mujer Hombre
Muestra Clínica	Muestra biológica donde se aisló MRSA (se han agrupado para aumentar la eficiencia según el número de casos).	Herida* Hemocultivos** Respiratoria*** Orina**** Sin Muestra Clínica*****
Colonización[§] Nasal	Aislamiento de MRSA en un frotis nasal.	Si No
Colonización[§] Cutánea	Aislamiento de MRSA en un frotis cutáneo (axilar y/o inguinal).	Si No
Colonización[§] Nasal y Cutánea	Aislamiento de MRSA en un frotis nasal y en un frotis cutáneo (axilar y/o inguinal) al mismo tiempo.	Si No

*Herida: quirúrgicas, no quirúrgicas, úlceras dérmicas, cualquier lesión cutánea, mucosa o conjuntival.

**Hemocultivos, se han incluido: hemocultivos o cultivos de catéteres, cuando no se hizo hemocultivo del caso.

***Respiratoria: esputos espontáneos, inducidos, aspirados nasofaríngeos, bronquiales y lavados bronco-alveolares.

****Orina, se han incluido: orina de micción espontánea, de sondaje vesical y de punción supra-púbica.

*****Sin Muestra Clínica: cuando el aislamiento de MRSA ha sido únicamente en muestra de colonización nasal y/o cutánea.

§ Colonización, en esta investigación, siempre hace referencia a Nasal y/o Cutánea.

Para la recogida de la información se diseñó una base de datos ad hoc en la aplicación estadística SPSS® versión 20 (IBM® SPSS® Chicago, EEUU). Las variables se analizaron utilizando la misma aplicación estadística.

Para el análisis estadístico se realizó en primer lugar un análisis descriptivo univariante mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango) para las variables cuantitativas. Evaluando la Normalidad de estas distribuciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov si el tamaño de la población era mayor o igual a 50 y la prueba de Shapiro-Wilk si era inferior a 50. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (proporciones y porcentajes). En segundo lugar se realizó un análisis bivalente, donde se emplearon para variables cualitativas la prueba de Chi cuadrado o la prueba Exacta de Fisher en función de las condiciones de aplicabilidad. Para la variable cuantitativa (edad) utilizó la prueba U Mann-Whitney para comparación de dos grupos y la prueba H Kruskal-Wallis para comparar tres o más grupos. Finalmente se hizo también un análisis de Regresión Logística Binaria Multivariante para establecer modelos

de predicción. Se consideró la significación estadística con valores de $p \leq 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital de Son Llàtzer. Considerando que el diseño y posterior investigación cumplía con los criterios éticos y legales.

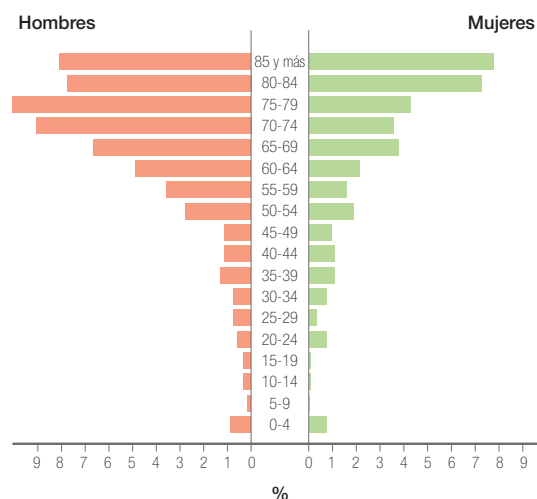
Resultados

Se incluyeron en la investigación un total de 691 casos incidentes de MRSA notificados por el Laboratorio de Microbiología a la Unidad de Epidemiología y Control de Infecciones en el Hospital Son Llàtzer desde el 1 enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2012. A continuación se describen las características demográficas (edad y sexo) de la población estudiada.

La media de edad de los casos fue de 68,2 años (DE18,8) (IC95% = 66,8 - 69,6). Con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la corrección de la significación de Lilliefors (estadístico 0,127 con 691 grados de libertad y $p = 0,000$) se verificó que la variable edad, en este estudio, no tenía una distribución normal. En cuanto a la variable sexo tenía una distribución de 417 hombres (60,3%) y 274 mujeres (39,7%).

Con la información de la edad y el sexo se ha elaborado la Pirámide Poblacional de los casos incidentes de MRSA (Figura 1).

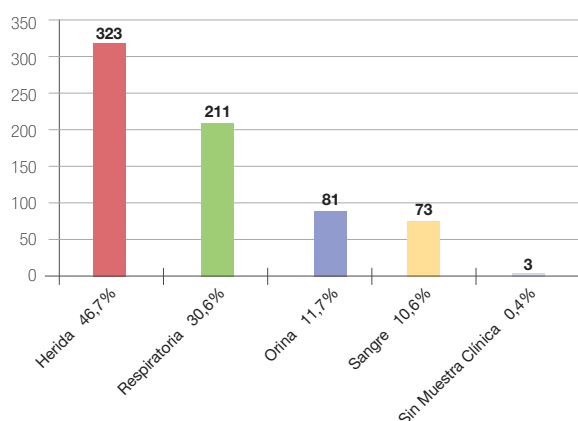
Figura 1: Pirámide Poblacional. Casos Incidentes de MRSA.
Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoMR.



De los 691 casos incidentes de MRSA estudiados hubo 688 con muestra clínica y 3 que fueron muestras de colonización. La distribución del tipo de muestras se presenta en la figura 2.

Figura 2: Tipos de Muestras.

Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoMR.



Se estudió si existía asociación entre el tipo de muestra clínica con el sexo por una parte y con la edad por otra (de forma bivalente). Los resultados obtenidos se detallan en la **tabla I** para el sexo y en la **tabla II** para la edad.

Tabla I: Distribución de Muestra Clínica y Sexo.

Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoMR.

Muestra Clínica	Sexo				
	Hombre	Mujer	OR	IC _{95%}	Valor p
Herida	167	156	1,98	1,45-2,70	0,0000
Sangre	45	28	1,06	0,65-1,75	0,8100
Respiratoria	145	66	1,68	1,20-2,37	0,0027
Orina	58	23	1,77	1,07-2,93	0,0271
TOTAL	415	273	---	---	---

Tabla II: Distribución Agregada Global y Desagregada, dos a dos, del Tipo de Muestra Clínica y la Edad.

Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoMR.

Muestra Clínica	Edad			
	Media	DE	IC _{95%} para la Media	Valor p
Herida	65,3	22,2	62,9 - 67,7	0,014
Sangre	69,4	16,9	65,7 - 73,2	
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 - 72,0	
Orina	73,7	15,3	70,3 - 77,1	
Herida	65,3	22,2	62,9 - 67,7	0,415
Sangre	69,4	16,9	65,7 - 73,2	
Herida	65,3	22,2	62,9 - 67,7	0,291
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 - 72,0	
Herida	65,3	22,2	62,9 - 67,7	0,002
Orina	73,7	15,3	70,3 - 77,1	
Sangre	69,4	16,9	65,7 - 73,2	0,835
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 - 72,0	
Sangre	69,4	16,9	65,7 - 73,2	0,063
Orina	73,7	15,3	70,3 - 77,1	
Respiratoria	70,1	14,1	68,2 - 72,0	0,006
Orina	73,7	15,3	70,3 - 77,1	

De los 691 casos incidentes de MRSA investigados se pudo realizar el estudio de colonización a 553 (80%) de estos, 410 (74.1%) tuvieron colonización positiva (nasal y/o cutánea). La distribución según localización de coloni-

zación fue la siguiente, 370 (66.9%) era nasal, 265 (47.9%) era cutánea y 225 (40.7%) era nasal y cutánea a la vez.

También se estudió si existía asociación entre la localización de la colonización con el sexo y se obtuvieron los siguientes resultados, la colonización nasal está asociada al género masculino (OR=1,99 (IC_{95%}=1,39-2,87) p=0,0002), también la colonización cutánea está asociada al varón (OR=1,74 (IC_{95%}=1,22-2,46) p=0,0019) y lo mismo ocurría con la colonización nasal y cutánea de manera simultánea (OR=1,78 (IC_{95%}=1,24-2,55) p=0,0016).

El análisis para conocer la posible asociación entre la localización de la colonización y la edad puso de manifiesto que la colonización nasal se relaciona con edades más avanzadas. En cambio la colonización cutánea y la nasal/cutánea conjunta no se relacionan con la edad (**Tabla III**).

Tabla III: Distribución de la Localización de la Colonización y la Edad.

Fuente: Elaboración propia. Datos SNA MoMR.

Colonización	Edad			
	Media	DE	IC _{95%} para la Media	Valor p
Nasal				0,032
Si	70,4	15,4	68,8 - 71,9	
No	66,2	19,1	63,4 - 68,9	
Cutánea				0,443
Si	69,9	15,5	68,1 - 71,8	
No	68,2	17,9	66,1 - 70,2	
Nasal y Cutánea				0,543
Si	70,2	14,9	68,3 - 72,2	
No	68,2	18,9	66,2 - 70,1	

El análisis para intentar determinar si había algún tipo de asociación entre la diferentes categorías de muestras clínicas en el que se aisló MRSA y la localización de la colonización se hizo de dos formas.

En primer lugar se realizó el análisis bivalente entre dichas variables, Muestra Clínica y Localización de la Colonización, de la siguiente forma: se analizó cada categoría del tipo de muestra clínica de forma individual considerando como una variable independiente con relación a cada una de las posibles localizaciones de colonización en las que también se identificó MRSA. Dicho análisis se muestra en la **tabla IV**.

Posteriormente, las diferentes categorías de la variable Muestra Clínicas se desagregaron y se crearon cuatro nuevas variables: Herida, Sangre, Respiratoria y Orina (categorizada en Si/No). Partiendo de este hecho se realizó una Regresión Logística Binaria Multivariante siendo cada una de las nuevas variables la variable dependiente de la ecuación. Se introdujeron como variables independientes en dicha ecuación las siguientes: colonización nasal, cutánea, nasal y cutánea, sexo y edad. La edad, para facilitar su interpretación en el modelo, se transformó de variable cuantitativa a variable cualitativa creando dos

categorías de clasificación “menos de 65 años” y “65 o más años”.

Los resultados de la Regresión Logística Binaria Multivariante se muestran en la **tabla IV**.

Posteriormente, las diferentes categorías de la variable Muestra Clínicas se desagregaron y se crearon cuatro nuevas variables: Herida, Sangre, Respiratoria y Orina (categorizada en Si/No). Partiendo de este hecho se realizó una Regresión Logística Binaria Multivariante siendo cada una de las nuevas variables la variable dependiente de la ecuación. Se introdujeron como variables independientes en dicha ecuación las siguientes: colonización nasal, cutánea, nasal y cutánea, sexo y edad. La edad,

para facilitar su interpretación en el modelo, se transformó de variable cuantitativa a variable cualitativa creando dos categorías de clasificación “menos de 65 años” y “65 o más años”.

Los resultados de la Regresión Logística Binaria Multivariante se muestran en la **tabla V**.

Discusión

En cuanto a la edad se encontró que más de dos tercios de los pacientes con MRSA tenía 65 o más años, este hallazgo está de acuerdo con lo que se describe en la mayoría de la literatura¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, la edad es un factor de riesgo independiente y que podría actuar como un factor de confusión, dado que los “años” están asociados a otras condiciones. Las personas mayores tienen más factores de riesgo o comorbilidades que aumentan la probabilidad de adquirir MRSA, tales como mayor número de ingresos hospitalarios, patología crónicas, procedimientos invasivos (sondajes urinarios...).

En relación a la variable sexo resultó algo similar ya que los hombres representaban casi dos tercios de todos los casos de MRSA estudiados (relación hombre/mujer 1,5:1), lo que también concuerda con una gran parte de la bibliografía publicada¹⁸. Se puede atribuir este hecho a que la mayoría de los factores de riesgo, que predisponen a las personas a adquirir MRSA, están presentes más habitualmente en los hombres que en las mujeres.

Se elaboró la pirámide poblacional de los casos incidentes de MRSA relacionando la edad con el sexo. La representación gráfica de la misma puso de manifiesto que tenía una estructura de pirámide invertida, con una base muy estrecha y una cima mucho más amplia. En casi todos los grupos de edad los pacientes con MRSA fueron mayoritariamente hombres, excepto en el grupo de 0-4 años y a partir de los 80 años donde la relación hombre/mujer se igualaba. Además, a partir de los 50 años y hasta los 79 en todos los grupos de edad el porcentaje de hombres era más del doble que el de mujeres.

Una dificultad importante a la hora de elaborar la discusión estuvo en el hecho de la no homogeneidad de criterios y definiciones estándares que permitieran una clara comparabilidad. En esta investigación se utilizó el criterio de colonización nasal y cutánea, cuando habitualmente sólo se aplica la colonización nasal. No se ha considerado colonización a la presencia de MRSA en muestras clínicas cuando no hay signos y/o síntomas de infección. Por ello se agrupa colonización-infección como un único criterio al estudiar el fenómeno MRSA. Igualmente hay que considerar las características intrínsecas y extrínsecas del Hospital de Son Llàtzer, su área comunitaria de influencia, la pirámide de la población adscrita y la pirámide de la población consultante, etc.

Tabla IV: Distribución de Muestra Clínica y Localización de la Colonización.
Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR.

Muestra Clínica	Colonización Nasal				
	Si	No	OR	IC _{95%}	Valor p
Herida	124	102	2,47	1,72 - 3,55	0,0000
Sangre	41	22	0,92	0,53 - 1,59	0,7680
Respiratoria	153	40	2,56	1,71 - 3,84	0,0000
Orina	49	19	1,33	0,76 - 2,33	0,3189
TOTAL	367	183	---	---	---

Muestra Clínica	Colonización Cutánea				
	Si	No	OR	IC _{95%}	Valor p
Herida	102	124	0,83	0,59 - 1,17	0,2923
Sangre	24	39	0,64	0,37 - 1,09	0,1006
Respiratoria	94	99	1,06	0,74 - 1,49	0,7596
Orina	43	25	2,05	1,21 - 3,46	0,0066
TOTAL	263	287	---	---	---

Muestra Clínica	Colonización Nasal y Cutánea				
	Si	No	OR	IC _{95%}	Valor p
Herida	83	143	0,76	0,54 - 1,08	0,1275
Sangre	19	44	0,59	0,34 - 1,06	0,0744
Respiratoria	87	106	1,33	0,94 - 1,90	0,1114
Orina	34	34	1,55	0,93 - 2,58	0,0898
TOTAL	223	327	---	---	---

Tabla V: Regresión Logística Binaria Multivariante para Muestra Clínica Herida, Respiratoria y Orina.
Fuente: Elaboración propia. Datos SNAMoMR.

Variables en la ecuación para Muestra Clínica HERIDA	Si	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Sexo	1,542	1,377	2,781	0,001
Edad Agrupada	1,819	1,238	2,673	0,002
Colonización Nasal	2,180	1,501	3,165	0,000

Variables en la ecuación para Muestra Clínica RESPIRATORIA	Si	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Sexo	1,486	1,014	2,177	0,042
Colonización Nasal	1,414	1,275	2,625	0,000

Variables en la ecuación para Muestra Clínica ORINA	Si	I.C. 95% para OR		Valor p
		Inferior	Superior	
Edad Agrupada	1,484	1,251	2,932	0,030
Colonización Cutánea	1,492	1,290	2,833	0,008

Casi las mitad de los casos de MRSA se aislaron en muestras que se catalogaron como heridas, un tercio fueron muestras respiratorias, las muestras de orina y sangre se repartieron cada una alrededor de un 10%. Estos resultados se asemejan a lo publicado en la literatura pero siempre teniendo en cuenta la dificultad en la comparabilidad de criterios¹⁹⁻²⁰. Se habla de lesiones de piel y partes blandas vinculado a MRSA-AC de forma importante, aunque no exclusiva²¹. Aunque también en centros de larga estancia, de pacientes crónicos o socio-sanitarios hay una detección elevada de MRSA en heridas (úlceras por presión)²²⁻²³. La pirámide de la población de casos incidentes de MRSA, probablemente, tuvo mucho que ver con la distribución de las categorías del tipo de muestra encontrada en este estudio.

Al relacionar el tipo de muestra con el sexo se encontró que las heridas con MRSA aparecían dos veces más en mujeres que en hombres. En cambio para las muestras respiratorias y para orinas el resultado se invertía y eran casi dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Para la muestra sangre no se encontraron diferencias por sexo. Está claro que MRSA se aísla con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, independientemente del tipo de muestra, tal como se refleja en las publicaciones²³⁻²⁵. La posible explicación de la diferencia que se encontró entre la muestra herida y el sexo (ser mujer) se discute más adelante al explicar los modelos multivariantes.

Al analizar el tipo de muestra y la media de edad se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las cuatro categorías de las muestras. Al descomponer el análisis dos a dos se vio en que sentido se dirigían las diferencias. Los pacientes con muestras urinarias con MRSA tenían un promedio de edad mayor frente a los que las tenían en heridas y en muestras respiratorias. En el resto de combinaciones entre el tipo de muestra y la edad no se encontraron diferencias. Igual que ocurría con el sexo, MRSA se aísla con mayor frecuencia en personas de edad avanzada (70 años o más), independientemente del tipo de muestra, tal como dice la bibliografía²⁴⁻²⁵.

Del total de casos estudiados la localización de la colonización nasal fue la más frecuente (67%), en segundo lugar se situó la colonización cutánea (48%) y por último estuvo la colonización nasal-cutánea conjunta (41%). La frecuencia de colonización y en las diferentes localizaciones está sometida a una gran variabilidad de elementos que van a influir en el resultado final de esta²⁶⁻²⁹. Las tasas y proporciones de colonización por MRSA está muy afectadas por una gran número de factores tanto inter como intrainstitucionales, dando lugar a una gran variabilidad en los datos publicados. Por ejemplo, Boyce informa que entre el 30% y el 60% de portadores hospitalizados desarrollarán una infección, mientras que Muder et al y Bradley et al encontraron que sólo entre el 5% y 15% de los colonizados en centros de larga estancia se infectan³⁰⁻³².

Las tres localizaciones de colonización, nasal, cutánea y nasal-cutánea conjuntamente, fueron dos veces más frecuentes en hombres que en mujeres. Sólo hubo diferencias significativa en la relación de colonización nasal y edad, de forma que, los pacientes que presentaban MRSA en dicha localización tenían un promedio de edad mayor que el resto³³. Para la colonización cutánea y nasal-cutánea no se encontraron diferencias con la edad.

La muestra respiratoria se asoció casi tres veces más con la colonización nasal y la muestra herida estaba asociada cerca de dos veces más con la colonización nasal ambos hechos coinciden sobradamente con lo que dice la literatura³⁴⁻³⁹. La muestra orina se relacionó dos veces más con la presencia de colonización cutánea circunstancia prácticamente no mencionada en la bibliografía. La asociación bivalente entre colonización cutánea y muestra de orina con MRSA en un principio pareció novedosa e interesante en su aplicabilidad preventiva, aunque con el análisis multivariante surgieron ciertas incógnitas que se discuten cuando se hable de dicho análisis.

Para los tipos de muestras sangre y orina y presentar colonización nasal, muestras herida, sangre o respiratoria y colonización cutánea o muestras herida, respiratoria, sangres u orina y colonización nasal-cutánea conjunta no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Mediante la regresión Logística Binaria Multivariante se pudieron establecer una serie de modelos que podrían ayudar a explicar, para cada tipo de muestra clínica analizada, que variables independientes se asocian a ellas de forma conjunta. Las variables evaluadas en el modelo fueron sexo, edad agrupada y localización de la colonización. Evidentemente que había otras variables que se podrían haber recogido e introducido en estos modelos y que contribuirían también a clarificar las diferencias de las variables dependiente. Pero cuando se diseñó esta investigación se decidió recoger únicamente las variables anteriormente mencionadas, además de otras, para su posterior inclusión en el análisis uni, bi y multivariante. Se buscó cual era el mejor modelo para explicar la variabilidad para cada uno de los tipos de muestras clínicas investigadas.

Para la muestra clínica herida las variables que mejor explicaban el modelo multivariante fueron la presencia de colonización nasal, tener una edad de 65 o más años y ser hombre. Se da la circunstancia que en el análisis bivalente la muestra herida no se asociaba con la edad y sí con el sexo (ser mujer). Por otra parte, la colonización nasal se asociaba fuertemente con el hecho de ser hombre y tener una edad avanzada. Probablemente fuese esta última circunstancia la que determinó que variables explicativas entraron en el modelo y en que sentido.

Para la muestra clínica respiratoria las variables que mejor explicaban el modelo multivariante fueron la presencia de colonización nasal y ser hombre. Tal como ocurrió ante-

riormente, con la muestra herida, en el análisis bivalente la muestra respiratoria no se asociaba con la edad y sí con el sexo (ser hombre). Pero en este caso la colonización nasal, que sí se asociaba fuertemente con el hecho de ser hombre y tener una edad avanzada, no aportó el peso suficiente para modificar la ecuación incorporando la edad avanzada.

Para la muestra clínica orina las variables que mejor explicaban el modelo multivariante fueron la presencia de colonización cutánea y la edad avanzada. En este tercer modelo ocurrió algo diferente. En el análisis bivalente la muestra orina se asociaba con la edad y con el sexo. Y la colonización cutánea sí se asociaba con el sexo pero no con la edad. La explicación más plausible pudo ser el gran peso que tuvo la edad avanzada en la muestra clínica orina con MRSA y que en este modelo igualaba a la colonización cutánea.

Para la muestra clínica sangre no se pudo establecer ningún modelo multivariante. Hay que tener en cuenta que ya en el análisis bivalente no se encontró asociación de esta muestra clínica ni con la edad, ni con el sexo ni con ninguna de las localizaciones de colonización.

MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal y esta se asoció con muestras de heridas y con muestras respiratorias. Mientras que la colonización cutánea se relacionó con muestras de orina. Las ecuacio-

nes del modelo multivariante incluyeron las variables que mejor explicaban la relación de MRSA en muestras de herida y que fueron ser hombre, mayor de 65 años y tener colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea.

Se puede concluir que:

- El perfil de las personas en las que aparecieron los casos incidentes de MRSA en este estudio fueron mayoritariamente hombres, de 65 o más años.
- MRSA fue aislado mayoritariamente en muestras de herida y respiratorias. La colonización más frecuente fue la nasal, seguida de la cutánea.
- A nivel bivalente, las muestras de heridas y las muestras respiratorias se asociaron a colonización nasal. En cambio, las muestras de orina se asociaron a colonización cutánea.
- A nivel multivariante, las variables que mejor explicaban la relación de MRSA en muestras de herida fueron ser hombre, mayor de 65 años y presentar colonización nasal. Para MRSA en muestras respiratorias fueron ser hombre y colonización nasal. Y para MRSA en muestras de orina consistieron en ser mayor de 65 años y tener colonización cutánea.

Bibliografía

1. System N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *American Journal of Infection Control*. 1999;27(6):520-32.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(3):309-17.
3. Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *British Medical Journal*. 2006;333(7562):281.
4. Parvez N, Jinadatha C, Fader R, et al. Universal MRSA nasal surveillance: characterization of outcomes at a tertiary care center and implications for infection control. *Southern Medical Journal*. 2010;103(11):1084-91.
5. Butterly A, Schmidt U, Wiener-Kronish J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, its relationship to nosocomial infection, and efficacy of control methods. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1453-9.
6. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al. Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*. 2004;364(9435):703-5.
7. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *The Lancet Infectious Diseases*. 2008;8(5):289-301.
8. Davis KA, Stewart JJ, Crouch HK, Florez CE, Hospenthal DR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(6):776-82.
9. Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *The American Journal of Medicine*. 2008;121(4):310-5.
10. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;19(6):1123-8.
11. Marshall J, Muhlemann K. Duration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage, according to risk factors for acquisition. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2006;27(11):1206-12.
12. Scarvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Andreumont A, Lucet JC. Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(10):1393-8.
13. Robicsek A, Beaumont JL, Peterson LR. Duration of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(7):910-3.
14. Lucet JC, Paoletti X, Demontpion C, et al. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in home care settings: prevalence, dura-

- tion, and transmission to household members. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(15):1372-8.
15. Diller R, Sonntag AK, Mellmann A, et al. Evidence for cost reduction based on pre-admission MRSA screening in general surgery. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2008;211(1-2):205-12.
 16. Hoefnagels-Schuermans A, Borremans A, Peetermans W, Van Lierde S, Reybrouck G, Van Eldere J. Origin and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an endemic situation: differences between geriatric and intensive-care patients. *The Journal of Hospital Infection*. 1997;36(3):209-22.
 17. Shukla S, Nixon M, Acharya M, Korim MT, Pandey R. Incidence of MRSA surgical-site infection in MRSA carriers in an orthopaedic trauma unit. *The Journal of Bone and Joint Surgery British*. 2009;91(2):225-8.
 18. Davis SL, Perri MB, Donabedian SM, et al. Epidemiology and outcomes of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007;45(6):1705-11.
 19. Montesinos I, Salido E, Delgado T, Lecuona M, Sierra A. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital in the Canary Islands. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2003;24(9):667-72.
 20. Rohr U, Wilhelm M, Muhr G, Gatermann S. Qualitative and (semi) quantitative characterization of nasal and skin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage of hospitalized patients. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2004;207(1):51-5.
 21. Roberts JC. Classification of epidemic community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by anatomical site of isolation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:904283.
 22. Furuno JP, Hebden JN, Standiford HC, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii* in a long-term acute care facility. *American Journal of Infection Control*. 2008;36(7):468-71.
 23. Barrufet MP, Vendrell E, Force L, et al. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an acute care hospital and long-term care facilities located in the same geographic area. *Revista Española de Quimioterapia*. 2014;27(3):190-5.
 24. Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(3):281-5.
 25. Schweizer M, Ward M, Cobb S, et al. The epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burn trauma unit. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2012;33(11):1118-25.
 26. Lauderdale TL, Wang JT, Lee WS, et al. Carriage rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) depend on anatomic location, the number of sites cultured, culture methods, and the distribution of clonotypes. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2010;29(12):1553-9.
 27. Baker SE, Brecher SM, Robillard E, Strymish J, Lawler E, Gupta K. Extranasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission to an acute care Veterans Affairs hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010;31(1):42-6.
 28. McKinnell JA, Huang SS, Eells SJ, Cui E, Miller LG. Quantifying the impact of extranasal testing of body sites for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at the time of hospital or intensive care unit admission. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2013;34(2):161-70.
 29. Rohr U, Kaminski A, Wilhelm M, Jurzik L, Gatermann S, Muhr G. Colonization of patients and contamination of the patients' environment by MRSA under conditions of single-room isolation. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2009;212(2):209-15.
 30. Bradley SF, Terpenning MS, Ramsey MA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: colonization and infection in a long-term care facility. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(6):417-22.
 31. Boyce JM. Understanding and controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2002;23(9):485-7.
 32. Muder RR, Brennen C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(2):107-12.
 33. Ajao AO, Harris AD, Johnson JK, et al. Association between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection may not differ by age group. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2013;34(1):93-5.
 34. Tenover FC, Tickler IA, Goering RV, et al. Characterization of nasal and blood culture isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from patients in United States Hospitals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(3):1324-30.
 35. Pardos de la Gandara M, Raygoza Garay JA, Mwangi M, et al. Molecular Types of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Sensitive *S. aureus* Strains Causing Skin and Soft Tissue Infections and Nasal Colonization, Identified in Community Health Centers in New York City. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(8):2648-58.
 36. Azarbal AF, Harris S, Mitchell EL, et al. Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization is associated with increased wound occurrence after major lower extremity amputation. *Journal Vascular Surgery*. 2015;62(2):401-5.
 37. Kalra L, Camacho F, Whitener CJ, et al. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection in patients with nasal MRSA colonization. *American Journal of Infection Control*. 2013;41(12):1253-7.
 38. Kao KC, Chen CB, Hu HC, Chang HC, Huang CC, Huang YC. Risk Factors of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection and Correlation With Nasal Colonization Based on Molecular Genotyping in Medical Intensive Care Units: A Prospective Observational Study. *Medicine*. 2015;94(28):e1100.
 39. Tilahun B, Faust AC, McCorstin P, Ortegón A. Nasal colonization and lower respiratory tract infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *American Journal of Critical Care*. 2015;24(1):8-12.

Análisis de la temporada gripal 2017-2018, predominio del linaje Yamagata de la gripe B en los adultos

Analysis of the influenza season 2017-2018, predominance of the Yamagata lineage of influenza B in adults

**Jordi Reina¹, Pablo Fraile¹, Joaquín Dueñas², Olga Hidalgo³,
Joan Vidal⁴, Melchor Riera⁵**

1. Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Sección de Infecciosas 2. Servicio de Pediatría
3. Servicio de Medicina Preventiva. 4. Servicio de Urgencias 5. Sección de Infecciosas
Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Jordi Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología

Hospital Universitario Son Espases

Carretera de Valldemossa s/n 07010 - Palma de Mallorca

E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 21 - II - 2019

Aceptado: 24 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.22

Resumen

Introducción: Se analizan las características epidemiológicas y virológicas de la temporada gripal 2017-2018 en sus aspectos de mortalidad y grupos etáneos.

Pacientes y método: Las muestras respiratorias proceden tanto de la Red Centinela de Vigilancia de la Gripe como de los pacientes atendidos en urgencias y hospitalizados en nuestro centro fueron sometidas a la detección de los virus respiratorios mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR (Alplex Respiratory Panel; Seegen, Corea del Norte), que identifica de forma simultánea y diferencial 16 virus respiratorios distintos. Entre ellos los virus gripales A (H1N1)pdm09 y A(H3N2) y el virus gripal tipo B, aunque no diferencia entre sus dos linajes.

Resultados: A lo largo de la temporada gripal se han analizado 6.465 muestras respiratorias, de las cuales 3.228 (49.9%) fueron consideradas positivas (detección de algún virus respiratorio). De ellas, en 1.232 se detectó un virus gripal, representando el 19% de todas las muestras procesadas y el 38.2% de todas las muestras positivas. De todos los virus gripales detectados, 661 (53.6%) fueron identificados como gripe A y 571 (46.4%) gripe B. La RCVG aportó 127 (10.3%) muestras positivas, 58 (8.7%) gripe A y 69 (12%) gripe B. El resto de muestras positivas, 1.105 (89.7%), procedían del ámbito hospitalario, es decir 603 (91.3%) eran gripe A y 502 (88%) eran gripe B. En cuanto a los subtipos de la gripe A se detectaron 415 (62.7%) casos del subtipo A (H1N1)pdm09, 38 (9.1%) de la RCVG y 377 (90.9%) del ámbito hospitalario. Del subtipo A (H3N2) se detectaron 246 (37.3%) casos, de los cuales 20 (8.1%) pertenecían a la RCVG y 226 (91.9%) al ámbito hospitalario. Al analizar los subtipos sobre el total de muestras de cada procedencia se comprueba como de los 58 casos de gripe A pertenecientes a la RCVG 38 (65.5%) eran A (H1N1)pdm09 y 20 (34.5%) A (H3N2). En el ámbito hospitalario, de los 603 casos de gripe A, 377 (62.5%) eran A (H1N1)pdm09 y 226 (37.5%) eran A (H3N2), no observándose diferencias significativas.

Conclusiones: La temporada gripal 2017-2018 debe considerarse como una temporada atípica en la que la cocirculación de los cuatro tipos/subtipos gripales determinó la mayor tasa epidemiológica y el mayor número de casos registrado en las Islas Baleares.

Palabras clave: gripe, temporada 2017-2018, epidemiología, virus gripales.

Abstract

Introduction: The epidemiological and virological characteristics of the 2017-2018 flu season in its aspects of mortality and age groups are analyzed.

Patients and method: Respiratory samples from both the Sentinel Influenza Surveillance Network and patients treated in the emergency room and hospitalized in our center were subjected to the detection of respiratory viruses using a commercial genomic amplification technique, type RT-PCR (Alplex Respiratory Panel, Seegen, North Korea), which identifies 16 different respiratory viruses simultaneously and differentially. Among them influenza viruses A (H1N1) pdm09 and A (H3N2) and influenza virus type B, although no difference between their two lineages.

Results: During the flu season, 6,465 respiratory samples were analyzed, of which 3,228 (49.9%) were considered positive (detection of a respiratory virus). Of these, in 1232 a flu virus was detected, representing 19% of all processed samples and 38.2% of all positive samples. Of all the influenza viruses detected, 661 (53.6%) were identified as influenza A and 571 (46.4%) influenza B. The RCVG contributed 127 (10.3%) positive samples, 58 (8.7%) group A and 69 (12%) Influenza B. The rest of the positive samples, 1,105 (89.7%), came from the hospital setting, that is, 603 (91.3%) were influenza A and 502 (88%) were influenza B. Regarding the subtypes of influenza A, They detected 415 (62.7%) cases of the subtype A (H1N1) pdm09, 38 (9.1%) of the

RCVG and 377 (90.9%) of the hospital setting. Subtype A (H3N2) detected 246 (37.3%) cases, of which 20 (8.1%) belonged to the RCVG and 226 (91.9%) to the hospital setting. When analyzing the subtypes on the total samples of each provenance, it is verified that of the 58 cases of influenza A belonging to the RCVG 38 (65.5%) were A (H1N1) pdm09 and 20 (34.5%) A (H3N2). In the hospital setting, of the 603 cases of influenza A, 377 (62.5%) were A (H1N1) pdm09 and 226 (37.5%) were A (H3N2), no significant differences were observed.

Conclusions: The 2017-2018 flu season should be considered as an atypical season in which the co-circulation of the four flu types / subtypes determined the highest epidemiological rate and the highest number of cases registered in the Balearic Islands.

Keywords: flu, 2017-2018 season, epidemiology, influenza viruses.

Introducción

La gripe es una enfermedad vírica causada por los virus gripales A y B (virus influenza A y B) que se presenta anualmente como brotes epidémicos invernales con una duración media 6-8 semanas. La gripe es una enfermedad considerada como benigna pero con un alto índice de morbilidad, especialmente en las edades extremas de la vida^{1,2}.

Las cepas gripales humanas del tipo A presentan un genoma RNA de una sola cadena segmentado¹⁻⁴. Desde el punto de vista genético las cepas gripales presentan una serie de mutaciones puntuales, inducidas por la presión selectiva del sistema inmunológico, que determinan pequeños cambios antigénicos designados como deriva antigénica (origen de las epidemias de gripe). Este fenómeno es en parte el responsable de la necesidad anual de actualizar las vacunas en cada temporada. Además de ello, estos virus son capaces de intercambiar segmentos genómicos con otros virus de diferentes especies animales, en un proceso designado como reasortamiento, dando lugar a un cambio antigénico profundo y a la aparición de una cepa con un subtipo nuevo frente al cual la población humana generalmente carece de memoria inmunológica (origen de las pandemias de gripe)^{3,5-7}.

Debido al impacto de la gripe sobre la comunidad y la salud pública se decidió implantar una vigilancia activa de la misma basada en la Red Centinela de Vigilancia de la Gripe (RCVG), que actúa a nivel a través de médicos de familia y pediatras, y de la vigilancia activa de los casos graves, que vigilan la morbilidad y mortalidad de los casos ingresados en base a los pacientes diagnosticados por la Red Española de Laboratorios de Gripe (RELEG)⁸⁻¹⁰.

La temporada gripal 2017-2018 se caracterizó por un dato epidemiológico no habitual que fue la cocirculación de los dos subtipos de la gripe A (H1N1)pdm09 y (H3N2) y de los dos linajes de la gripe B (Victoria y Yamagata), aunque en porcentajes variables y distintos entre ellos. Además uno de los linajes de la gripe B, el que posteriormente fue el predominante, no estaba incluido en la

vacuna antigripal de esta temporada recomendada por la Organización Mundial de la Salud. Todo ello comportó una situación epidemiológica compleja que nos ha parecido interesante analizar y extraer conclusiones de futuro.

Material y Métodos

La temporada gripal 2017-2018 se inició la semana 40 de 2017 y finalizó la semana 20 de 2018 (duración 33 semanas). A lo largo de la misma nuestro laboratorio recibe y procesa muestras respiratorias, preferentemente aspirados nasofaríngeos en <3 años y frotis faríngeos en >3 años, aunque también se procesan otras muestras respiratorias (esputo, aspirado traqueal, broncoaspirado o lavado broncoalveolar). Las muestras proceden tanto de la RCVG como de los pacientes atendidos en urgencias y hospitalizados en nuestro centro.

A cada una de las mismas se les realiza la detección de virus respiratorios mediante una técnica de amplificación genómica comercial, tipo RT-PCR (Allplex Respiratory Panel; Seegen, Corea del Norte), que identifica de forma simultánea y diferencial 16 virus respiratorios distintos. Entre ellos los virus gripales A (H1N1)pdm09 y A(H3N2) y el virus gripal tipo B, aunque no diferencia entre sus dos linajes. Estos linajes fueron caracterizados por el Laboratorio de Gripe del Centro Nacional de Microbiología (Madrid).

Resultados

A lo largo de la temporada gripal se han analizado 6.465 muestras respiratorias, de las cuales 3.228 (49.9%) fueron consideradas positivas (detección de algún virus respiratorio). De ellas, en 1.232 se detectó un virus gripal, representando el 19% de todas las muestras procesadas y el 38.2% de todas las muestras positivas.

En la **figura 1** se presenta los datos comparativos de las tasas epidemiológicas comunitarias (RCVG) y el número de casos de gripe detectados en las dos últimas temporadas. Como se puede observar la tasa máxima

de la temporada anterior alcanzó el valor de 112 casos/100.000 en la semana 1, frente a la actual de 230 casos/100.000 de la semana 4, un valor que duplica en el anterior. Del mismo modo se presenta el número de casos de gripe detectados comprobando como en la temporada anterior el pico máximo se alcanzó la semana 52 con 54 casos, mientras que en la actual ha sido de 145 casos en la semana 3.

Figura 1: Comparación entre las tasas epidemiológicas y el número de casos de gripe detectados en las dos últimas temporadas.

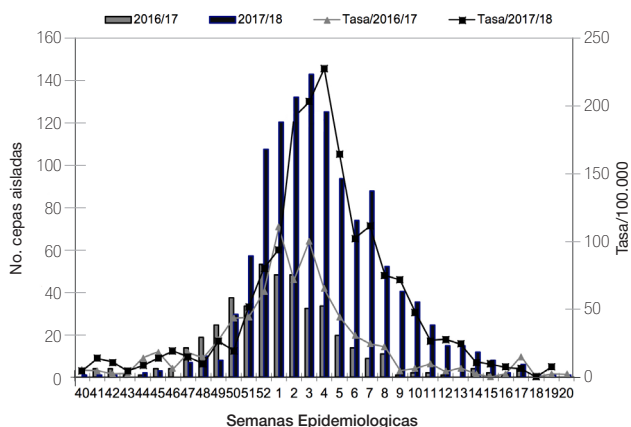
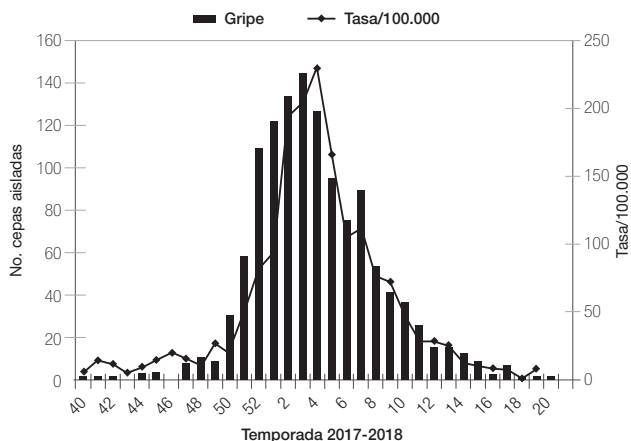


Figura 2: Evolución de las tasas epidemiológicas y número de casos detectados a lo largo de las semanas de la temporada 2017-2018.



La evolución del número de casos y de los valores de las tasas de la temporada 2017-2018 se presentan en la **figura 2**. Durante seis semanas el número de casos estuvo por encima de la tasa, lo cual indica un mayor número de casos de procedencia hospitalaria.

Los 1.232 casos detectados en la temporada 2017-2018 han representado el mayor número desde que se inició la vigilancia activa de la gripe (**Figura 3**). El número de casos ha sido incluso superior al detectado durante la pandemia gripal de 2009 (**Figura 3**).

De todos los virus gripales detectados, 661 (53.6%) fueron identificados como gripe A y 571 (46.4%) gripe B. La RCVG aportó 127 (10.3%) muestras positivas, 58 (8.7%) gripe A y 69 (12%) gripe B. El resto de muestras positivas, 1.105 (89.7%), procedían del ámbito hospitalario, es decir 603 (91.3%) eran gripe A y 502 (88%) eran gripe B.

En cuanto a los subtipos de la gripe A se detectaron 415 (62.7%) casos del subtipo A (H1N1)pdm09, 38 (9.1%) de la RCVG y 377 (90.9%) del ámbito hospitalario. Del subtipo A (H3N2) se detectaron 246 (37.3%) casos, de los cuales 20 (8.1%) pertenecían a la RCVG y 226 (91.9%) al ámbito hospitalario.

Al analizar los subtipos sobre el total de muestras de cada procedencia se comprueba como de los 58 casos de gripe A pertenecientes a la RCVG 38 (65.5%) eran A (H1N1)pdm09 y 20 (34.5%) A (H3N2). En el ámbito hospitalario, de los 603 casos de gripe A, 377 (62.5%) eran A (H1N1)pdm09 y 226 (37.5%) eran A (H3N2), no observándose diferencias significativas. La evolución global de los diferentes tipos y subtipos detectados a lo largo de la temporada se presentan en la **figura 4**.

Figura 3: Evolución del número de casos de gripe detectados en cada una de las diferentes temporadas.

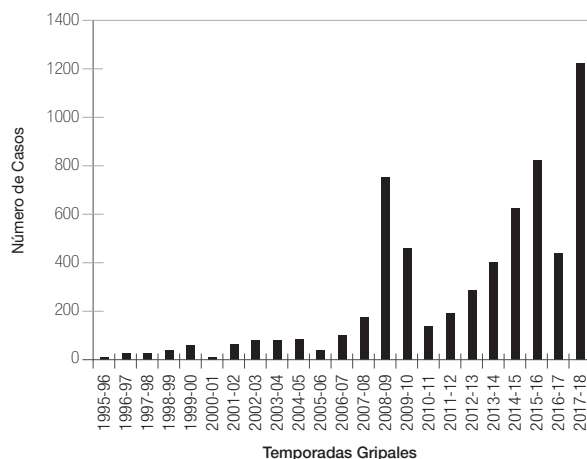
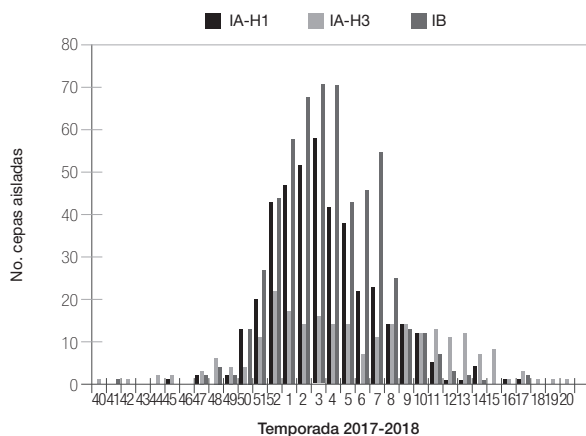


Figura 4: Evolución a lo largo de cada una de las semanas de la temporada 2017-2018 los subtipos A(H1N1)pdm09, A(H3N2) y gripe B.



Uno de los parámetros que establece la incidencia de los casos de gripe en cada temporada es los porcentajes de positividad de los virus gripales en relación al total de muestras procesadas (**Figura 5**) y sobre el total de muestras positivas (**Figura 6**). En el pico máximo de la onda epidémica se obtuvo un 42% de positividad en todas las muestras (25% temporada anterior) y del 74% sobre el total de muestras positivas (38% temporada anterior).

Figura 5: Evolución de los porcentajes de positividad sobre el total de muestras analizadas en las dos últimas temporadas gripales.

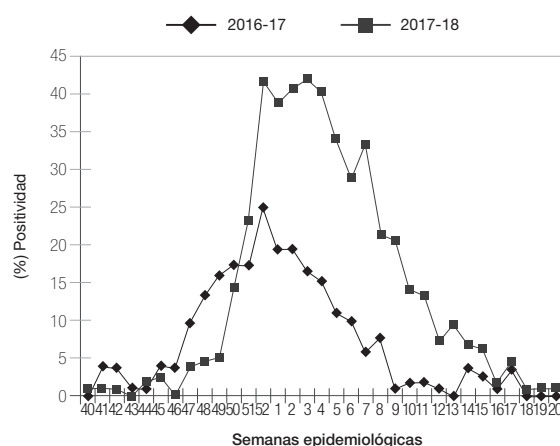


Figura 6: Evolución de los porcentajes de positividad sobre el total de muestras positivas a virus respiratorios.

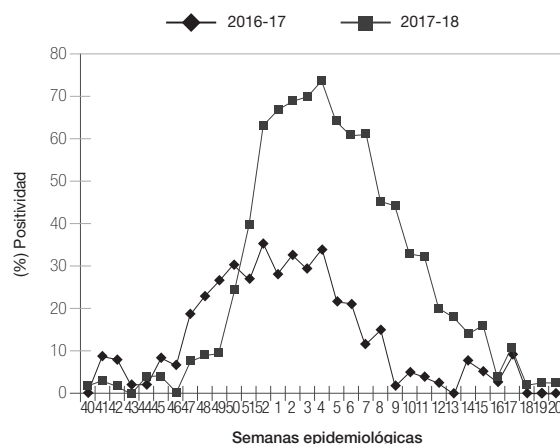
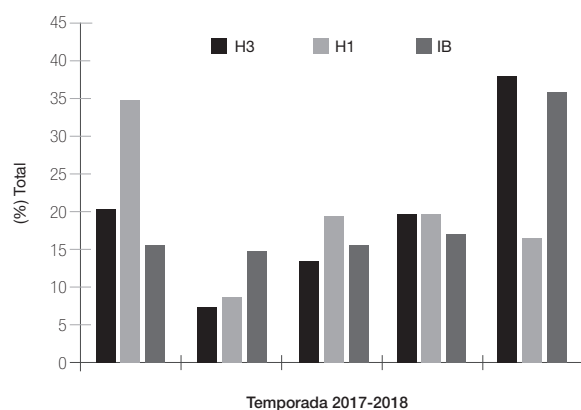


Figura 7: Evolución de los porcentajes de positividad de cada uno de los tipos y subtipos gripales en función de la edad de los pacientes.



Otro dato interesante de la temporada lo constituye la distribución de los diferentes casos en función de la edad de los pacientes. Así en la **figura 6** se presenta la positividad en función de la edad y, especialmente, el tipo o subtipo gripal. De esta forma el 30.2% de todos los casos se presentaron en menores de 15 años y el 69.8% en adultos. Al analizar los grupos de edad y el tipo de virus gripal detectado (**Figura 7**) se observa un predominio evidente del subtipo (H1N1)pdm09 en la población infantil y un predominio significativo del subtipo (H3N2) y de la gripe B en los adultos, especialmente en los >66 años.

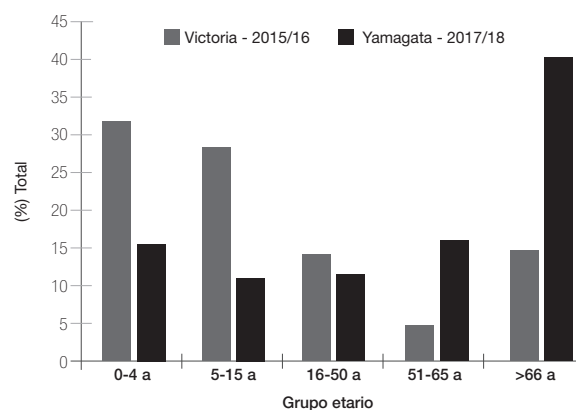
La caracterización de los virus tipo B detectados en nuestro hospital y el conjunto nacional han demostrado que cerca del 90% pertenecían al linaje Yamagata. Al analizar la distribución de este linaje con el linaje Victoria que predominó en la temporada 2015-2016 (**Figura 8**) se observa un claro predominio del Yamagata en la población adulta y muy especialmente en la de mayores de 66 años (40%). El linaje Victoria predominó en la población infantil por debajo de los 15 años.

Discusión

Tal y como se ha mencionado, el impacto de la gripe sobre salud pública es tan importante, elevado número casos en un período corto de tiempo (unas 12 semanas), que determina una saturación de las consultas de los centros de salud y de las urgencias e ingresos hospitalarios⁵⁻⁷.

Por ello se implementó un sistema de vigilancia activa, tanto a nivel comunitario como hospitalario, que realice un seguimiento semanal de la incidencia (tasas epidemiológicas) y del número de casos. A su vez estos casos deber caracterizarse a nivel de tipo y subtipo para comprobar que las cepas circulantes coincidan o no con las incluidas en la vacuna recomendada para la temporada⁸⁻¹⁰.

Figura 8: Distribución comparativa entre las edades de los casos de gripe B linajes Victoria y Yamagata detectados en cada temporada epidémica.



La temporada 2017-2018 se inició precozmente puesto que ya en octubre se habían detectado 3 casos, el número fue ascendiendo en noviembre para alcanzar los 205 en diciembre. Este comportamiento epidemiológico no es habitual ya que en la temporada anterior se había iniciado más tardíamente. Entre las últimas temporadas, el 60% se iniciaron en el mes de enero y alcanzaron el máximo en febrero¹¹⁻¹⁴.

El inicio precoz de la gripe determinó que el pico máximo de incidencia de casos fuera el mes de enero de 2018 (576 casos, 46.7% del total) y la tasa máxima comunitaria fuera la semana 4 de este mismo mes (230 casos/100.000).

No existe un patrón epidemiológico típico y propio de la gripe, sólo conocemos tendencias históricas de la misma. Por ello el inicio precoz no es mas que una de esas incertidumbre gripales que nos dificulta la adopción de medidas adecuadas. Además se detectaron los primeros casos de gripe cuando todavía no había finalizado el período de la vacunación antigripal, lo cual pudo afectar a personas todavía no vacunadas (mayores de 66 años) y con posibilidades de vacunar¹²⁻¹⁴.

La temporada gripal analizada podría considerarse históricamente como la de mayor número de casos detectados; de este modo los 1.232 casos han representado el 19.7% de los 6.248 casos diagnosticados desde 1995 hasta 2018. En comparación con la temporada anterior representan un aumento de unas tres veces (443 casos en 2016-2017) y muy por encima del anterior pico de 759 casos en la temporada 2008-2009^{13,15}.

En esta temporada se ha observado una circulación ligeramente superior de la gripe A (53.6%) frente a la gripe B (46.4%). La gripe A siempre puede detectarse en todas las temporadas gripales, mientras que la gripe B acostumbra a presentar un patrón epidemiológico bianual; en esta temporada le correspondía circular a la B y de forma intensa al encontrar gran parte de la población sin protección inmunológica frente a la misma.

Entre los subtipos de la gripe A, se ha podido detectar un predominio del A (H1N1)pdm09 con un 62.7%; este subtipo introducido en la pandemia de 2009 circula ininterrumpidamente desde ese momento y con una incidencia elevada aunque variable. El subtipo A (H3N2) ha representado el 37.3% de los casos; este subtipo es mucho mas variable en cada epidemia pero se caracteriza por afectar preferentemente a la población de mayor edad con patologías crónicas, a diferencia del subtipo pandémico que predomina en la población infantil y de adultos jóvenes¹³⁻¹⁵.

La gripe B ha representado esta temporada el 46.4% de todos los casos; en la serie histórica el porcentaje de participación etiológica ha oscilado entre el 0 al 78% (),

por lo tanto es de nuevo impredecible su circulación antes del inicio de una nueva temporada, aunque al tener un comportamiento bianual, es muy posible que en la próxima temporada 2018-2019 no presente un porcentaje de circulación tan elevado^{16,17}.

El impacto, la morbilidad y mortalidad de la gripe depende fundamentalmente de los tres siguientes elementos, el virus gripal, la vacuna (composición y concordancia) y el huésped (edad, respuesta inmune, patologías crónicas...). Referente al virus gripal, además del tipo y subtipo, es esencial conocer el grado de penetración entre la población diana. De este modo conocer su porcentaje semanal de detección es una herramienta esencial para realizar el seguimiento epidemiológico.

En esta temporada, y en comparación con la anterior, los porcentajes de positividad de los virus gripales frente a la totalidad de las muestras respiratorias han sido muy superiores. De este modo se alcanzó el valor del 42% de todas las muestras respiratorias durante la semana 3 frente al 16.6% de la temporada anterior. Además el porcentaje de positividad de los virus gripales en el conjunto de todas las muestras respiratorias positivas a cualquier virus respiratorio fue del 74% en la semana 4 de enero, frente al 34% de la temporada 2016-2017. Todos estos datos demuestran y confirman la elevada incidencia y penetración de la gripe en la anterior temporada y su impacto en los centros de salud y las urgencias hospitalarias^{13,15,18}.

Otro de los elementos claves del comportamiento gripal es el huésped, es decir el ser humano. La morbilidad y mortalidad de la gripe es mucho más elevada en la población con edad >66 años que además presenten patologías crónicas que favorecen la infección y el desequilibrio fisiológico¹⁸.

Al analizar la distribución de los subtipos por edades, hemos comprobado un predominio evidente del subtipo A (H3N2) y de la gripe B en la población de mayor edad. Además de los 114 casos de gripe grave ingresados en la última temporada, 10 (8.7%) fallecieron, de ellos 8 (80%) por gripe B y 2 por gripe A (H3N2) (20%). El subtipo A (H3N2) se caracteriza por afectar a la población de mayor edad y su letalidad es cercana al 15%, frente al 7.8% del subtipo A (H1N1)pdm09¹⁶⁻¹⁸.

La elevada letalidad de la gripe se puede explicar por el linaje circulante predominante. Durante la temporada 2017-2018 circulo por todo el país el linaje Yamagata (90% de los casos de gripe a nivel nacional)(), en nuestra comunidad ocurrió el mismo fenómeno¹⁹⁻²².

Diferentes estudios han demostrado que el linaje Yamagata de la gripe B afecta preferentemente a la población de >66 años con comorbilidades e inmunosenescencia²⁰⁻²². Parece que la proteína NS1 de esta gripe posee

una mayor capacidad para inducir una respuesta inmune en esta población, que junto a las patologías crónicas y la ausencia de vacunación, han determinado del 13.5% (8/58 casos graves de gripe B)^{16,17}. De este modo la letalidad global de la gripe B en las temporadas 2012-2017 fue tan solo del 2.1%, pasando a ser del 2012-2018 del 8.4% a expensas del brote de gripe B linaje Yamagata.

Finalmente y como ya se ha mencionado, la vacuna frente a la gripe es la única herramienta de prevención de que se dispone. Por lo tanto si sólo el 47.7% de las personas de >65 años se vacunaron la última temporada, parece evidente que no se está logrando inmunidad de grupo y tan solo de tipo individual. Además en esta temporada se creó "gripe perfecta" ya que además de circular los dos subtipos de la gripe A, circuló mayoritariamente el linaje Yamagata de la gripe B que no estaba incluido en la com-

posición de la vacuna trivalente (contenía sólo el linaje Victoria) frente a la gripe recomendada por la OMS. A pesar de que algunos estudios demuestran un cierto grado de inmunidad cruzada entre ellos, no ha sido suficiente para el control efectivo durante la temporada 2017-2018.

En resumen la temporada gripal 2017-2018 debe considerarse como una temporada atípica en la que la cocirculación de los cuatro tipos/subtipos gripales determinó la mayor tasa epidemiológica y el mayor número de casos registrado en las Islas Baleares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hayden FG, Palese P. Influenza virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds.). *Clinical virology*. Churchill Livingstone Inc, New York, 1997, p.911-42.
- Ito T, Kawaoka Y. Avian influenza. En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (eds.). *Textbook of influenza*. Blackwell Science, Oxford, 1998, p.126-36.
- Wright PF, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields virology* (4th). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, p.1533-79.
- Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. En: Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields virology* (4th). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, p.1487-532.
- Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 2000; 51:407-21.
- Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017; 390:697-708.
- Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:242-6.
- de Mateo S. La importancia de la vigilancia en el control y la prevención de la gripe. *Vacunas* 2002; 3(S1): 9-13.
- Zurriaga Llorens O, Peñalver Herrero J. Los sistemas centinela como herramienta para la vigilancia de la gripe y conocimiento de sus características. *Vacunas* 2002; 3 (S1): 14-5.
- Diario Oficial de la Unión Europea. Decisión de la comisión de las Comunidades Europeas de 28/IV/2008 que modifica la Decisión 2002/253/CE por la que se establecen las definiciones de casos para comunicar las enfermedades transmisibles a la red comunitaria, de conformidad con la Decisión nº2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. 1 de Mayo de 2009. L110/58-9.
- World Health Organization Regional Office for Europe. Guidance for sentinel influenza surveillance in humans. Updated-May 2011. www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf.
- Sistema de Vigilancia de Gripe en España. Guía de Procedimientos para la vigilancia de la gripe en España. Instituto de Salud Carlos III. 2014.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)-WHO Regional Office for Europe. Europe weekly influenza update. *Flu News Europe*. 2018.
- Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Informe de vigilancia de la gripe en España. Temporada 2017-2018. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2018.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza virus characterization. *Surveillance Report. Summary Europe*, June 2018.
- Reina J, López de Bilbao C, Riera M. Análisis de los casos graves de gripe epidémica y su letalidad en las últimas 5 temporadas. *Med.Clin. (Barc.)* 2018; 151:82-3
- Reina J, López de Bilbao C, Riera M. Predominio de la gripe B linaje Yamagata en los adultos en la temporada gripal 2017-2018. *Med.Clin. (Barc.)* 2019; (En prensa)
- Kwok KO, Riley S, Perera RA, Wei WW, Chu DK, Barr IG et al. Relative incidence and individual level severity of seasonal influenza A (H3N2) compared with 2009 pandemic H1N1. *BMC Infect Dis* 2017; 17:337.
- WHO influenza at the human-animal interface. Summary and assessment. 7 March to 28 May 2018.
- Tan Y, Guan W, Lam TT, Pan S, Wu S, Zhan Y et al. Differing epidemiological dynamics of influenza B virus lineages in Guangzhou, Southern China, 2009-2010. *J Virol* 2013; 87:12447-56.
- Socan M, Prosenc K, Ucakar V, Berginc N. A comparison of the demographic and clinical characteristics of laboratory-confirmed influenza B Yamagata and Victoria lineage infection. *J Clin Virol* 2014; 61:156-60.
- Xu C, Chan KH, Tsang TK, Fang VJ, Fung RT, Ip DK et al. Comparative epidemiology of influenza B Yamagata and Victoria-lineage viruses in households. *Am J Epidemiol* 2015; 182:705-13.

Citología de cérvix y determinación de virus papiloma humano en la práctica preventiva ginecológica asistencial privada: resultados 2016-2018

Cervical cytology and determination of human papillomavirus in private gynecological preventive practice: results 2016-2018

Ana Forteza¹, Mariana Oliveras¹, Javier Cortés¹

Laboratorio de Citología Dr. Cortés - Palma

Correspondencia

Javier Cortés

Alfonso el Magnánimo, 29; 07004 - Palma, Islas Baleares

E-mail: cortes@oceas.es

Recibido: 13 - II - 2019

Aceptado: 23 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.28

Resumen

Se presentan los resultados citológicos anómalos y de determinación de virus papiloma humano en una población atendida en la práctica ginecológica privada entre los años 2016 y 2018. La distribución de los diferentes resultados citológicos se ajusta cuantitativamente a lo esperado, aunque está por debajo cualitativamente, muy probablemente por las características de la población revisada. El número de positivos a presencia de virus papiloma humano se sitúa por encima de la media española, coincidiendo con la tasa alta de cáncer de cérvix que se registra en Islas Baleares. Estos datos son los primeros que se publican en nuestra Comunidad.

Palabras clave: Cérvix, papiloma, prevención.

Abstract

We present the abnormal cytological results and the determination of human papillomavirus in a population attended in the private gynecological practice between 2016 and 2018. The distribution of the different cytological results is quantitatively adjusted to what was expected, although it is below qualitatively, very probably because of the characteristics of the population reviewed. The number of positives in the presence of human papilloma virus is above the Spanish average, coinciding with the high rate of cervical cancer registered in the Balearic Islands. These data are the first that are published in our Community.

Keywords: Cervix, papilloma, prevention.

Introducción

El año 1974 el grupo de Friburgo liderado por Harald zur Hausen –que recibió por este trabajo en 2008 el Premio Nobel de Medicina– describió el virus papiloma humano (VPH) aislándolo de verrugas cutáneas¹. Veinticinco años más tarde –los progresos serios en Medicina requieren tiempo– un grupo multidisciplinar y multinacional publicó un trabajo² en el que concluía que el VPH era causa necesaria de desarrollo de cáncer de cérvix (CC) en cualquier lugar del mundo: no debe esperarse, se decía en el texto, que una mujer VPH negativa desarrolle CC.

Si el VPH es la causa necesaria para el desarrollo del CC, determinar su presencia en el tracto genital femenino inferior será lógicamente la mejor manera de evitar el desarrollo del CC. Su determinación como estrategia de prevención secundaria del CC fue ensayada en numerosos trabajos, pero fue el publicado por Ronco en 2014³, sumando la experiencia controlada con calidad máxima en los programas de cuatro países europeos, Italia, Reino Unido, Holanda y Suecia, el que aportó la

evidencia clave: El cribado con prueba de VPH produce una protección 60-70% mayor frente a CC comparado con el realizado con citología, se concluía. A reseñar que en una reciente revisión de la Cochrane Library se han confirmado absolutamente estas conclusiones⁴.

A partir de ahí se fueron corrigiendo las recomendaciones que las Agencias Sanitarias y las Sociedades Científicas nacionales e internacionales tenían promulgadas. Participando de esta dinámica, el mismo año 2014, un grupo multidisciplinar español promovido por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, publicó la "Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España"⁵ que contó con el auspicio de ocho Sociedades Científicas Españolas. En ella se postulaba con firmeza el uso de la determinación de VPH como test inicial de cribado del CC, aceptándose la citología como recurso preferente a utilizar hasta que la determinación de VPH estuviera disponible. Dos aspectos metodológicos eran resaltados y comunicados para seguimiento obligado:

edad de inicio del control e intervalos entre controles. Para formular estas recomendaciones se contaba con soporte de evidencia alta.

Edad de inicio: En el estudio CLEOPATRE⁶ se fotografió la realidad de la prevalencia del VPH en España, cifrándose en alrededor del 30% en mujeres de menos de 30 años y en un 14% aproximado por encima de esta edad. Se concluía que determinar VPH en mujeres en los tres primeros decenios de vida no representaba identificar riesgo, porque la inmensa mayoría de estas presencias virales eran pasajeras, aclaradas por la inmunidad natural. Interesaba identificar a la mujer que no ha eliminado el virus y que ya en la treintena de edad seguía siendo portadora: esta es la mujer a detectar, porque sufre un alto riesgo de presentar CC en el futuro.

En segundo y no menos importante lugar, se recomendaban intervalos de cinco años entre determinaciones negativas, dado el alto valor predictivo para desarrollar lesión intraepitelial de cérvix de alto grado que tiene una determinación negativa de VPH⁷.

Por último, se establecía una recomendación altamente consensuada a nivel internacional a partir de los principios asentados por el grupo holandés⁸: debe usarse una técnica validada para la determinación de VPH. Los resultados van a condicionar actitudes clínicas por lo que deben ser fiables. En el momento de redactar este trabajo, cinco plataformas de determinación de VPH están validadas por la Food and Drug Administration estadounidense⁹, y una está llamando a la puerta¹⁰, pero únicamente el Cobas[®] 4800 HPV Test, de Roche Molecular Systems Inc. está validada específicamente para el cribado del CC¹¹.

Un artículo recientemente publicado bajo el auspicio de la Sección de Asistencia Privada de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia¹² reproducía estas recomendaciones de forma específica para la práctica preventiva asistencial privada.

Material y método

Entre el 1 de Enero de 2016 y el 31 de Diciembre de 2018 se recibieron y procesaron para lectura 60.792 citologías en el Laboratorio Dr. Cortés de Palma. De ellas, 53.079 muestras se habían tomado en mujeres de 30 años o más, un 88.3%.

Las citologías fueron informadas según la escala de resultados publicada en la última actualización del consenso Bethesda¹³:

- Negativo para lesión intraepitelial.
- Atipia escamosa de significado incierto (ASC-US)
- Atipia escamosa, no se descarta lesión intraepitelial (ASC-H)

- Atipia incierta en células glandulares (AGC)
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE-BG)
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG)

Todas las citologías fueron leídas por alguno de los firmantes de este trabajo. En caso de positividad en algún grado se realizó –salvo en algún caso aislado– doble lectura.

Durante el mismo período se realizaron 2.204 determinaciones de VPH, 2.183 en mujeres de 30 años o más. Fueron informadas en los casos de positividad según alguno de los siguientes resultados, que son los aportados por la plataforma Cobas[®] 4800 HPV Test utilizada:

- Positivo para VPH 16
- Positivo para VPH 18
- Positivo para otros tipos de alto riesgo (AR)

Resultados

De las citologías informadas, 60.792:

ASC-US	198	0.3%	} 0.78%
ASC-H	46	0.07%	
AGC	15	0.02%	
LIE.BG	199	0.3%	
LIE.AG	57	0.09%	

De las determinaciones de VPH practicadas, 2.204:

Positivo 16	112	5.0%	} 20%
Positivo 18	18	0.8%	
Positivo otros AR	315	14.2%	

Discusión

Estos resultados son los primeros que se publican en el ámbito de la Sanidad Privada en Islas Baleares y reflejan la situación actual en el terreno que estamos presentando.

El número de muestras es suficientemente amplio como para poder establecer de forma significativa algunas consideraciones y extraer en consecuencia algunas conclusiones.

Una de cada diez citologías se ha tomado en mujeres menores de 30 años. La recomendación publicada por Cortés y colaboradores¹² confiere a la citología el protagonismo como técnica de despistaje en este grupo de edad. Es probable que en Islas Baleares, a la luz de este dato, pueda concluirse algo ya anotado en el estudio AFRODITA¹⁴, que las revisiones de salud no son frecuentes a estas edades y empiezan a incrementarse en su práctica a partir de los 35 años. Sabemos la muy baja incidencia en nuestro medio de las lesiones precancerosas de alto grado, objetivo preventivo prioritario en este

grupo etario precoz¹⁵, por lo que incentivar a edades muy tempranas las revisiones ginecológicas de control oncológico no parece que tenga mucho sentido en el campo de la Sanidad Pública, y mucho más cuando estamos asistiendo a la muy eficaz y segura vacunación frente al VPH¹⁶ con altas coberturas de chicas preadolescentes¹⁷. Otro caso es el trabajo en Sanidad Privada, donde no se busca la eficiencia (coste/beneficio), objetivo en el trabajo público, sino la eficacia, garantizar que la persona que consulta no presenta lesión¹⁸. Así se recoge y recomienda en ^{5, 12}.

Solamente hay una referencia en la literatura que informe en España con un número alto de casos de las tasas de resultados citológicos anómalos, la publicada en 2005 por Vilaplana y colaboradores¹⁹. En ella, sobre 409.443 citologías recogidas en 14 laboratorios españoles acreditados —el de los autores entre ellos—, se informa de una tasa de resultados de atipias inciertas (ASC-US + ASC-H + AGC) de 2.08, de un 1.20 para LIE-BG y de 0.28 para LIE-AG. La tasa de resultados de atipias inciertas no debe superar al 4%, es un criterio de control de calidad establecido¹³. La proporción LIE-BG / LIE-AG debe situarse en el 3 a 1, dada la historia natural del proceso pre-neoplásico, actualizada en comunicación muy reciente²⁰, que documenta unas tasas aproximadas de progresión de LIE-BG a LIE-AG del 20%, de persistencia de la LIE-BG del 30% y de regresión a normalidad del 50%, siempre dependiendo de la edad de la mujer —a más joven, más regresión— y del tipo de VPH lesional, mayor progresión en tipos 16 y 18. Nuestros resultados se ajustan a estos requerimientos, aunque están en números totales por debajo. La explicación plausible es que estas muestras citológicas corresponden con toda probabilidad a mujeres muy controladas por la asistencia privada, formando un grupo poblacional en el que las lesiones prevalentes están ya eliminadas y se detectan ya únicamente los casos incidentes.

Llama la atención que mientras se han leído 53.079 citologías en mujeres mayores de 30 años se han informado en este segmento de edad 2.183 determinaciones de VPH. En mujeres por encima de los 30 años la recomendación firme como test prioritario de cribado o de diagnóstico precoz asistencial^{5, 12} es el uso de la determinación del VPH por técnica validada. Claramente esta práctica no está introducida en nuestro medio con la necesaria intensidad en la práctica ginecológica asistencial preventiva privada. Se ha aducido el coste, aunque nuestro Laboratorio cuenta con acuerdos para la realización de la técnica con las principales asegu-

doras médicas. Otra razón invocada es que “la revisión anual” es un motivo de consulta muy frecuente para las consultas ginecológicas privadas y, si nos atenemos a la evidencia, ante un test VPH negativo el siguiente control debe hacerse a los 5 años, lo que penalizaría la frecuentación de las consultas. El error está —tal como se precisa en ¹²— en que no debe asociarse control o revisión de salud con control del CC: la revisión de salud debe atender a todos los perfiles con posibilidad preventiva o de control, que difieren según los diferentes tramos de edad de la mujer, desde la anticoncepción o el consejo reproductivo, hasta el control de la menopausia o la prevención secundaria del cáncer de mama. Cada una de estas actividades médicas tiene su propia agenda y su propia cadencia y no deben asociarse indefectiblemente a la prevención secundaria del CC.

Hemos diagnosticado un 20% de presencias de VPH, cifra que se sitúa por encima de la media española encontrada en el estudio CLEOPATRE⁶ antes citado. Este hallazgo es concordante con el hecho establecido de que la incidencia de CC es la más alta de España en Islas Baleares, al nivel del que se encuentra en Islas Canarias²¹. Más VPH, más CC. El hecho de que el tipo 16, el de mayor riesgo de persistencia o progresión a LIE-AG y CC sea el más frecuente coincide con lo esperado y publicado en la literatura²².

La conclusión primera es que tenemos que implementar el uso primario de la determinación de VPH en nuestras estrategias preventivas secundarias del CC. El uso de la citología es correcto pero su progresiva sustitución por la determinación de VPH debe ser estimulada. El consenso académico y científico al respecto es muy claro. La segunda conclusión puede ser que Islas Baleares es una comunidad con alta prevalencia del VPH, incluida la del tipo 16, hallazgo que concuerda con el dato conocido de la alta prevalencia en la comunidad del CC¹⁵.

Por otro lado, y como conclusión asociada a este trabajo, puede subrayarse que es necesaria la captación activa de las mujeres que no se someten a revisiones preventivas, un 30% aproximado¹⁴. Es un trabajo proactivo de la mayor importancia, dado que el 80% de los CC se diagnostican en mujeres sin historia de cribado previo²³. Además, recordar que asociando vacunación frente a VPH con prevención secundaria rediseñada²⁴, ambas estrategias con necesariamente altas coberturas, podríamos cumplir con el objetivo marcado por la Organización Mundial de la Salud en mayo 2018²⁵: erradicar para la próxima generación el CC.

Agradecimiento especial a Isabel López por su trabajo de secretaría y registro que ha hecho posible este trabajo.

Bibliografía

- zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW.: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*. 1974; 13: 650-6.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999; 189: 12-9.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M et al for the International HPV screening working group: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014; 383: 524-32.
- Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA et al.: Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8: CD008587.
- Tomé A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X et al.: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Prog Obstet Ginecol*. 2014; 57 (Supl.1): 1-53
- Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N et al for the CLEOPATRE Spain Study Group: Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 145.
- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C et al for the Joint European Cohort Study: Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *BMJ*. 2008; 337: a1754.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G et al.: Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009; 124: 516-20.
- <http://www.fda.gov/default.htm>. Acceso 2 de Abril 2019.
- Ejegod DM, Bhatia R, Pedersen H, Laghedeng C, Boada EA, Cortés J et al.: Clinical validation of full genotyping CLART® HPV4S assay on SurePath collected screening samples according to the International Guidelines for Human Papillomavirus Test Requirements for Cervical Screening. Enviado, pendiente de publicación.
- FDA News Release. 888 - INFO - FDA. April 24, 2014.
- Cortés J, Dexeus D, López AC, Palacios S, Serrano L.: La prevención del cáncer ginecológico en la asistencia privada. *Prog Obstet Ginecol*. 2017; 60: 160-75.
- Pusztaszeri M1, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M et al.: The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Proposed Modifications and Updates for the Second Edition from an International Panel. *Acta Cytol*. 2016; 60: 399-405.
- Puig-Tintoré LM, Torné A, Cortés J, Castellsagué X, de Sanjosé S, Roura E et al.: Cobertura y factores asociados al cribado del cáncer de cérvix. Resultados del estudio AFRODITA: un estudio de base poblacional en España *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2008; 1: 5-13.
- https://www.caib.es/sites/estrategiacancer/es/registro_de_cancer_de_mallorca/ Acceso 4 de Abril 2019.
- <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/> Acceso 4 de Abril 2019.
- <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla8.pdf> Acceso 4 de Abril 2019.
- Cortés J.: Estrategias de cribado del cáncer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol*. 2005; 48 Supl 1: 228 - 30.
- Vilaplana E, Puig-Tintoré LM, Cortés J.: Encuesta Española sobre diagnósticos citológicos anormales. Año 2005. *Boletín de la AEPOC*. Nº 20. 2º Semestre 2006.
- Kyrgiou M.: Ponencia al XII Encuentro DIATROS. Barcelona, 4 de Abril 2019.
- <http://redecana.org/es/page.cfm?id=21&title=estadisticas> Acceso 5 de Abril 2019.
- Aleman L.: HPV Type specific contribution to cancer. *HPV World* nº27. Febrero 2019.
- Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, de Sanjosé S.: Evaluation of mortality after the analysis of the screening history in women diagnosed with infiltrating cervical cancer. *Aten Primaria*. 2018; 50: 151-8.
- Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C et al.: HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13: 119-32.
- Ghebreyesus TA.: WHO Meeting. Genève. 19 de Mayo 2018.

Quimiohipertermia endovesical recirculante en el tratamiento del cáncer vesical no músculo invasivo

Recirculating endovesical chemohyperthermia in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer

**Alejandro Sousa Escandón¹, Juan León Mata¹, Daniel Sousa-González²,
Silvia Rodríguez Gómez¹, Idelfonso Piñeiro Díaz¹**

1. Hospital Comarcal de Monforte 2. Hospital Universitario Lucus Augusti

Correspondencia

Alejandro Sousa Escandón
Hospital Comarcal de Monforte
C/ Corredoira s/n 27400 Monforte - Lugo
E-mail: sousa-alejandro@hotmail.com

Recibido: 18 - II - 2019

Aceptado: 23 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.32

Resumen

Introducción: Distintos artículos han demostrado que la proporción de neutrófilos a linfocitos (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: NLR, por sus siglas en inglés) y la proporción de plaquetas a linfocitos (Platelet-to-Lymphocyte Ratio: PLR, por sus siglas en inglés) pueden predecir la supervivencia en distintos cánceres incluyendo el cáncer vesical invasivo (CVMI).

Objetivo: Determinar si la NLR y la PLR pueden predecir la respuesta patológica y la supervivencia libre de recidiva en el cáncer vesical no invasivo muscular (CVNMI) tratado con quimioterapia intravesical hipertermica neoadyuvante (Hyperthermic Intravesical chemotherapy: HIVEC, por sus siglas en inglés).

Pacientes y métodos: Hemos realizado un estudio de cohortes observacional, analítico y retrospectivo de 43 pacientes con CVNMI de riesgo intermedio-alto tratados con HIVEC neoadyuvante entre enero de 2009 y junio de 2017 en una sola institución. El tratamiento neoadyuvante comprende 8 instilaciones semanales de HIVEC utilizando el dispositivo Combat BRS (Londres, Reino Unido) con 80 mg de mitomicina-C (MMC) en 50 ml de agua durante 1 hora. Todos los pacientes tuvieron resección transuretral de vejiga (RTUV) 2 semanas después del tratamiento con HIVEC. El objetivo primario fue determinar la tasa de respuesta completa (RC) obtenida en la RTUV post tratamiento y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 12 meses. NLR y PLR se midieron antes y después del tratamiento con HIVEC neoadyuvante.

Resultados: Después del tratamiento neoadyuvante con HIVEC, 27 (63%) pacientes tuvieron RC y 13 (30%) pacientes tuvieron una respuesta parcial (RP) en la RTUV. La mediana de seguimiento posterior a la RTUV fue de 51 meses (Rango Inter cuartil (RIC): 12.9-108.0 meses) con una SLE del 81,4% sin que los pacientes desarrollaran progresión. La reducción post-HIVEC en PLR y NLR (antes y después del tratamiento) fue predictiva de RC. Un menor NLR post-HIVEC y una caída en el PLR y el NLR después del tratamiento con HIVEC se asociaron con una SLE más alta.

Conclusiones: El tratamiento con HIVEC Neoadyuvante resultó en una tasa de RC del 62.8%. Una reducción en la NLR y la PLR se asoció con una mejoría en la respuesta al tratamiento tanto en el índice de RC como de SLE. Además, la RC se asoció con una SLE duradera en el 89% de los pacientes.

Palabras clave: quimiohipertermia, cáncer vesical, no músculo invasivo.

Summary

Introduction: Different articles have shown that the proportion of neutrophils to lymphocytes (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: NLR) and the proportion of platelets to lymphocytes (Platelet-to-Lymphocyte Ratio: PLR) can predict survival in different cancers including invasive bladder cancer (CVMI).

Objective: To determine whether NLR and PLR can predict pathological response and recurrence-free survival in non-invasive bladder cancer (NMIBC) treated with intravesical neoadjuvant hyperthermic chemotherapy (Hyperthermic Intravesical chemotherapy: HIVEC).

Patients and methods: We conducted an observational, analytical and retrospective cohort study of 43 patients with upper-intermediate risk NMIBC treated with neoadjuvant HIVEC between January 2009 and June 2017 in a single institution. The neoadjuvant treatment comprises eight weekly instillations of HIVEC using the Combat BRS device (London, United Kingdom) with 80 mg of mitomycin-C (MMC) in 50 ml of water for 1 hour. All patients had transurethral bladder resection (TURB) 2 weeks after treatment with HIVEC. The primary objective was to determine the complete response rate (CR) obtained in post-treatment TURV and disease-free survival (SLE) at 12 months. NLR and PLR were measured before and after treatment with neoadjuvant HIVEC.

Results: After neoadjuvant treatment with HIVEC, 27 (63%) patients had CR and 13 (30%) patients had a partial response (PR) in TURP. The median follow-up after TURP was 51 months (Interquartile Range (RIC): 12.9-108.0 months) with an SLE of 81.4% without the patients developing progression. Post-HIVEC reduction in PLR and NLR (before and after treatment) was predictive of CR. A lower post-HIVEC NLR and a fall in PLR and NLR after treatment with HIVEC were associated with a higher SLE.

Conclusions: The treatment with HIVEC Neoadjuvant resulted in a CR rate of 62.8%. A reduction in NLR and PLR was associated with an improvement in response to treatment in both the CR and SLE index. In addition, CR was associated with a durable SLE in 89% of patients.

Keywords: chemohyperthermia, bladder cancer, non-muscle invasive.

Introducción

El cáncer de vesical es el cuarto cáncer más prevalente. En Europa, Se diagnosticaron en 2012 unos 430,000 nuevos casos de tumores malignos de vejiga y se produjeron 165,000 muertes relacionadas con el tumor¹. Aproximadamente el 80% de los pacientes se presentan inicialmente con CVNMI cuyo tratamiento habitual es endoscópico mediante resección transuretral de vejiga (RTUV) e instilaciones endovesicales de quimioterápicos o inmunoterápicos (BCG). En términos globales, el CVNMI tiene un riesgo del 50% de recurrencia de la enfermedad (21-67%) y un riesgo del 20% de progresión (3-33%) a la enfermedad infiltrativa a los 5 años a pesar del tratamiento adyuvante adecuado². Por este motivo, se están probando nuevas terapias como la quimioterapia intravesical hipértérmica (HIVEC) para intentar mejorar los resultados de los tratamientos oncológicos usados en la actualidad³⁻⁵.

Cuando el tumor pasa de ser un CVNMI a un tumor infiltrante, el tratamiento debe ser mucho más agresivo incluyendo la cirugía radical, radioterapia o quimioterapia sistémica. Contar con biomarcadores que puedan predecir el riesgo de recidiva y/o progresión a un tumor infiltrante. Hasta el momento actual, no contamos con marcadores biomarcadores predictivos clínicamente utilizados para determinar la respuesta al tratamiento en el entorno CVNMI.

Se ha demostrado que los marcadores inflamatorios séricos son factores pronósticos importantes en el desarrollo y la progresión de distintos tipos de cáncer⁶⁻⁷. Igualmente, se ha demostrado que el NLR y el PLR son predictivas para los resultados de supervivencia en los cánceres urológicos⁸⁻⁹, particularmente en el CVMI¹⁰. El NLR y el PLR reflejan la homeostasis inmune del huésped, se trata de pruebas muy económicas y que se determinan fácilmente a partir de los recuentos sanguíneos completos realizados rutinariamente.

En pacientes con CVMI, un NLR elevado preoperatorio se asocia con peor supervivencia en pacientes tratados con cistectomía radical¹¹⁻¹³. Sin embargo, no está claro cómo la quimioterapia neoadyuvante afecta el NLR y el PLR en pacientes con CVMI¹⁴⁻¹⁵. Además, no se han publicado estudios sobre el papel del NLR o PLR en la predicción de la respuesta al tratamiento de los pacientes con CVNMI tratados con HIVEC neoadyuvante. Nuestra hipótesis es que el HIVEC neoadyuvante puede producir un cambio en el NLR y el PLR que se podría asociar con las tasas de RC y la SLE en pacientes con CVNMI de riesgo intermedio y alto.

Materiales y métodos

2.1. Cohorte de pacientes:

Llevamos a cabo un ensayo clínico en fase 2 con un solo brazo de HIVEC neoadyuvante en pacientes con CVNMI

que posteriormente se sometieron a la RTUV programada en un hospital de España entre enero de 2009 y junio de 2017. Los criterios de inclusión fueron pacientes con CVNMI conocido o sospechado mediante diagnóstico visual por cistoscopia y edad ≥ 18 años. Se excluyó a los pacientes que tenían menos de un año de seguimiento post tratamiento, enfermedad inflamatoria sistémica o autoinmune, o con trastornos hematológicos clínicamente significativos. El estudio fue aprobado por el comité ético correspondiente y se adhirió a la declaración de Helsinki. El consentimiento informado por escrito se obtuvo de todos los pacientes antes del tratamiento.

2.2. Tratamiento:

La administración del tratamiento con HIVEC se realizó utilizando el dispositivo Combat Bladder Recirculant System (BRS) (Londres, Reino Unido) configurado para administrar una temperatura intravesical de 43°C. Se utilizó una dosis de 80 mg de MMC diluida en 50 ml de agua (incluido el líquido de cebado necesario para el dispositivo Combat BRS) como agente de quimioterápico intravesical. El tiempo de permanencia de recirculación se estableció en 60 min. En total, se administraron 8 tratamientos semanales neoadyuvantes con HIVEC antes de la RTUV.

2.3. Evaluación de resultados y seguimiento:

Los pacientes se sometieron a una RTUV programada aproximadamente 2 semanas después del último tratamiento con HIVEC. La RTU se realizó con un resectoscopio bipolar Olympus con cistoscopia de luz blanca estándar. En la RTUV, todos los tumores visibles se resecaron y se enviaron para un examen patológico. En los casos en que no hubo un tumor visible, se tomaron biopsias de vejiga del sitio del tumor conocido o cualquier cicatriz visible además de la biopsia de vejiga aleatoria. Se consideró RC como la ausencia de cáncer de vejiga tanto visualmente como en las biopsias de vejiga dirigidas y aleatorias. La RP se definió como una reducción en el volumen total del tumor (tamaño de tumor individual acumulativo) $\geq 50\%$. Finalmente, se definió como no respuesta (NR) al tratamiento si hubo una reducción $< 50\%$ en el volumen del tumor.

Después de la RTUV, los pacientes fueron reevaluados para descartar la recurrencia de la enfermedad mediante una cistoscopia y citología de orina cada 3 meses durante 2 años, y cada 6 meses a partir de entonces siempre que no se determinase recurrencia de la enfermedad. La ecografía abdominal o la tomografía computarizada (TAC) se realizaron cada 6 meses durante los dos primeros años y luego anualmente. La recurrencia de la enfermedad se definió como un carcinoma recurrente de vejiga confirmado mediante biopsia vesical o evidencia de enfermedad a distancia en las imágenes obtenidas de vías superiores o metástasis. La progresión se definió como el desarrollo de CVMI ($\geq pT2$) o metástasis a distancia. Los recuentos de cé-

lulas sanguíneas se obtuvieron dentro de los 7 días de comenzar el primer tratamiento de HIVEC y dentro de los 7 días de haber completado el último tratamiento de HIVEC. EL NLR y el PLR se calcularon como el recuento total de neutrófilos o plaquetas dividido por el recuento total de linfocitos, respectivamente. Según la bibliografía existente⁶⁻¹⁵, el NLR y el PLR se consideraron elevados si eran mayores de 2.5 y 70, respectivamente (valor de corte). Ningún paciente tenía signos o síntomas de infección activa del tracto urinario u otras infecciones sistémicas en el momento de la evaluación del recuento de células sanguíneas.

2.4. Análisis estadístico:

Los datos demográficos de los pacientes se describieron utilizando la mediana y el rango intercuartil para las variables continuas y la frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas. Para probar una asociación entre el NLR y el PLR con los resultados anatómo-patológicos y de evolución, utilizamos la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas. Para evaluar los cambios en las recurrencias de tiempo, utilizamos gráficos de incidencia acumulativa y comparamos entre grupos utilizando la prueba de Gray. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

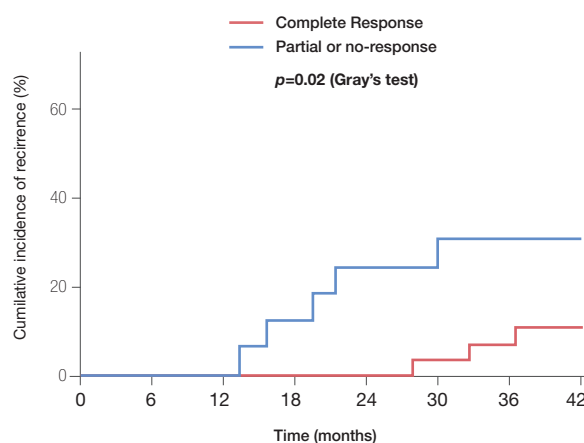
Un total de 43 pacientes recibieron HIVEC neoadyuvante antes de la RTUV y sus características clínicas y patológicas se muestran en la **tabla I**. La edad media de diagnóstico fue de 73 años (RIC 51-83 años) y la proporción de hombres respecto a mujeres fue de 3,3: 1. En la RTUV posterior al VIH, 27 (62.8%) pacientes tenían una RC, mientras que 13 (30.2%) tenían una RP. Los 3 restantes (7.0%) mostraron NR. Ningún paciente experimenta progresión de la enfermedad o empeoramiento de la carga tumoral (aumento de tamaño, aumento de la multifocalidad) en la RTUV. La mediana de seguimiento posterior a la RTUV fue de 51 meses (RIC 95%: 12.9-108.0 meses) y hubo un total de 8 recurrencias durante este intervalo, sin que se demostrase ningún caso de progresión a tumor infiltrante. Durante el seguimiento, hubo 7 muertes no relacionadas con el cáncer de vejiga; cinco de ellos debido a su estado anterior de mala salud (enfermedad cardiovascular (3), vejez (1) y obstrucción pulmonar crónica (1)). En los pacientes que obtuvieron RC después de HIVEC neoadyuvante, la incidencia acumulativa de recurrencia a los 3 años fue del 11%, mientras que en los que experimentaron una RP o NR, la recurrencia de la enfermedad fue mucho mayor del 29% (**Figura 1**). La mediana de tiempo hasta la recidiva fue significativamente mayor a los 34 meses para aquellos con RC inicial en comparación con el tiempo de recurrencia de 18,5 meses alcanzado por los pacientes que no tenían RC ($p \leq 0,001$).

Resumimos la asociación de la PLR y la NLR y la respuesta patológica al HIVEC neoadyuvante (**Tabla II**). El PLR y el NLR anteriores al HIVEC no se asociaron con la respuesta al tratamiento, pero el PLR y el NLR posteriores al HIVEC se asociaron estadísticamente con la respuesta al tratamiento. Es importante destacar que el cambio en el PLR y el NLR que se produjo durante el tratamiento también estuvo altamente asociado con la respuesta patológica al HIVEC neoadyuvante. Estos resultados indican que la RC después del tratamiento con HIVEC resultó en una reducción significativa de el PLR y el NLR.

Tabla I: Características clínicas y patológicas de la cohorte a estudio.

Sexo	
Masculino	33 (77%)
Femenino	10 (23%)
Edad (años, median, RIC)	73 (65 - 94)
RTUV previa (median)	2,3
Estadio y grado previos del cáncer	
Ta, bajo grado	3 (6.9%)
Ta, alto grado	12 (27.9%)
T1, bajo grado	8 (18.6%)
T1, alto grado	14 (32.6%)
CIS (Carcinoma in situ)	6 (13.9%)
Tratamiento intravesical previo	
BCG	21 (48.8%)
Mitomicina C	12 (27.9%)
Ninguno	10 (23.2%)
Tamaño tumoral previo a HIVEC (cm, media)	6.2
Focalidad tumoral previo a HIVEC (media)	4.2
Respuesta Patologica	
Respuesta complete	27 (63%)
Respuesta parcial	13 (30%)
No respuesta	3 (7%)
Eventos clínicos durante el seguimiento	
Recurrencia	8 (19%)
Progresión	0 (0%)
Ratio Plaquetas-a-Linfocitos	
Pre HIVEC	75.6 (62 - 83)
Post HIVEC	76.4 (58 - 90)
Ratio Neutrofilos-a-Linfocitos	
Pre HIVEC	2.9 (2.3 - 3.7)
Post HIVEC	1.9 (1.0 - 3.1)

Figura 1: Incidencia acumulada de recidivas a 3 años según la respuesta patológica.



También evaluamos la asociación entre el PLR y el NLR con el riesgo de recurrencia del cáncer de vejiga (**Tabla III**). El PLR y el NLR anteriores al HIVEC y el PLR posterior al HIVEC no se asociaron con el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Sin embargo, un NLR post-HIVEC más baja, y una reducción en el PLR y el NLR, entre los valores pre y post-HIVEC, se asociaron estadísticamente con un menor riesgo de recurrencia del tumor. De manera similar, cuando se comparó la incidencia acumulada de recurrencia del cáncer de vejiga entre pacientes con el PLR alto y bajo, encontramos que las recurrencias fueron significativamente más bajas en pacientes con un PLR reducido (**Figura 2**). Los pacientes con un NLR bajo presentaron también un menor riesgo de recurrencia, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (**Figura 3**).

Discusión

El HIVEC neoadyuvante intravesical con MMC, es un tratamiento prometedor para CVNMI. Este estudio determinó

que el HIVEC reduce el NLR y además disminuye el PLR y el NLR respecto a las determinaciones realizadas antes del tratamiento. Estos cambios se asociaron estadísticamente con la respuesta patológica en la TURV y la SLE después de un seguimiento medio de 51 meses. Algunos estudios han explorado la interferencia entre la inflamación y la quimio-sensibilidad en pacientes con cáncer y encontraron que una NLR baja puede estar asociada con una mayor tasa de respuesta a la quimioterapia sistémica¹⁵.

Los efectos secundarios de la quimioterapia sistémica, incluida la leucopenia, tradicionalmente se han considerado perjudiciales para el sistema inmunológico. Sin embargo, Sherif et al¹⁶ describen cómo la quimioterapia sistémica neoadyuvante antes de la cistectomía radical en CVMI mejora la respuesta inmunitaria de cuatro maneras diferentes: aumenta la expresión de clase I del MHC, ayuda a reclutar y proliferar células efectoras, mejora la actividad tumoral-lítica de los efectores citotóxicos y finalmente, regula a la baja los actores inmunosupresores en el microambiente tumoral.

Tabla II: Ratio Plaquetas-a-Linfocitos y Ratio Neutrófilos-a-Linfocitos y respuesta patológica al tratamiento con HIVEC neoadyuvante.

	NR	RP	RC	Valor p
Ratio Plaquetas-a-Linfocitos				
Pre-HIVEC	85.6 (78, 102)*	72 (56, 81)	75 (51, 83)	0.175
Post-HIVEC	105.8 (99, 114)	80.6 (63, 91)	74.2 (52, 82)	0.001
Cambio Pre-Post HIVEC	20.2 (15, 30)	8.6 (-5.5, 14.7)	-0.8 (-6.6, 3.8)	<0.001
Ratio Neutrófilos-a-Linfocitos				
Pre-HIVEC	2.5 (1.7, 3.1)	3.6 (2.4, 3.9)	2.7 (1.3, 3.1)	0.231
Post-HIVEC	3.9 (3.8, 4.3)	3.1 (2.5, 3.6)	1.3 (0.8, 1.9)	<0.001
Cambio Pre-a-Post HIVEC	1.4 (1.2, 1.4)	-0.5 (-1.3, 0.0)	-1.4 (-2, -0.8)	0.007

*Los valores representan medias y rango

Tabla III: Ratio Plaquetas-a-Linfocitos y Ratio Neutrófilos-a-Linfocitos y recurrencia tumoral tras el tratamiento con HIVEC neoadyuvante.

	No recurrence	Recurrence	Valor p
Ratio Plaquetas-a-Linfocitos			
Pre-HIVEC	76.7 (52, 81)	78 (69, 89)	0.412
Post-HIVEC	75.9 (53, 83)*	87.0 (64, 95)	0.196
Cambio Pre-Post HIVEC	-0.8 (-7.2, 4.2)	9.0 (6.5, 9.7)	<0.010
Ratio Neutrófilos-a-Linfocitos			
Pre-HIVEC	2.7 (1.2, 3.3)	3.4 (3.1, 4.3)	0.093
Post-HIVEC	1.4 (0.8, 2.5)	3.9 (3.3, 4.4)	<0.001
Cambio Pre-a-Post HIVEC	-1.3 (-1.9, -0.8)	0.5 (0.2, 1.2)	<0.001

*Los valores representan medias y rango

Figura 2: Incidencia acumulada de recidivas a 3 años según PLR.

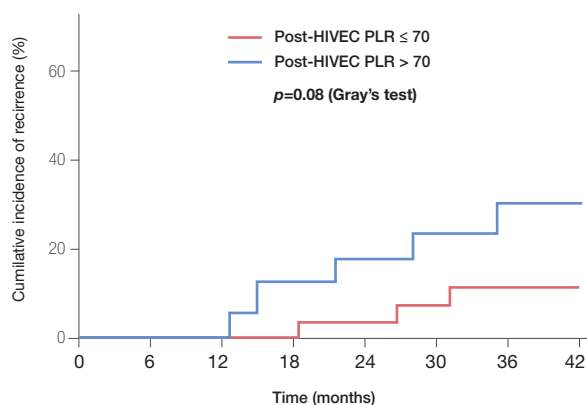
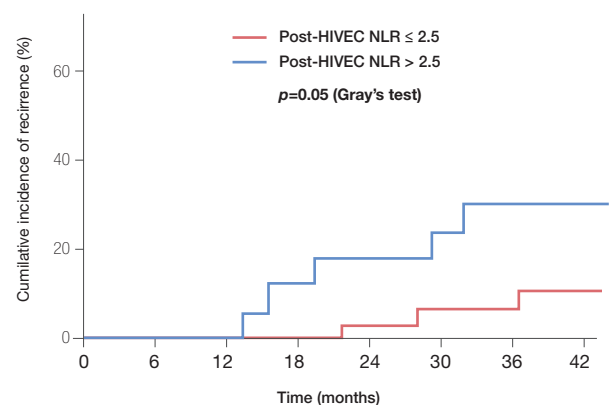


Figura 3: Incidencia acumulada de recidivas a 3 años según NLR.



Del mismo modo, se ha demostrado que la quimiohipertermia es un potente sensibilizador para la quimioterapia y radioterapia convencionales y mejora la supervivencia de los pacientes en varios ensayos clínicos¹⁷⁻²⁰. La hipertermia aumenta la permeabilidad de la célula tumoral aumentando la concentración del agente quimioterapéutico en su interior. Además, se sabe que la quimiohipertermia afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, estimulando la presentación de antígenos, la maduración y la migración de las CD, así como la localización de las células T en los ganglios linfáticos. Otros numerosos mecanismos parecen regular los cambios inmunes inducidos por el calor, entre los que se incluyen las proteínas de choque térmico, el gen supresor de tumores p53, el deterioro de las células T reguladoras y otros factores solubles²¹⁻²⁵. De hecho, se sabe que HIVEC con MMC es capaz de aumentar las citoquinas y quimiocinas urinarias de manera significativa, incluidas MCP-1, IL-6 y MDC²⁶.

El estudio "Caliber" realizado en Reino Unido mostró que la quimioablación neoadyuvante intravesical con MMC a temperatura ambiente, es segura y da como resultado una RC visual e histológicamente confirmada del 37% en pacientes con CVNMI27 de bajo riesgo. Si bien la cirugía en general es más efectiva en este contexto, casi el 20% de los pacientes en el brazo quirúrgico tenían evidencia histológica de enfermedad a los 3 meses, lo que sugiere que el manejo quirúrgico aislado puede ser subóptimo²⁷.

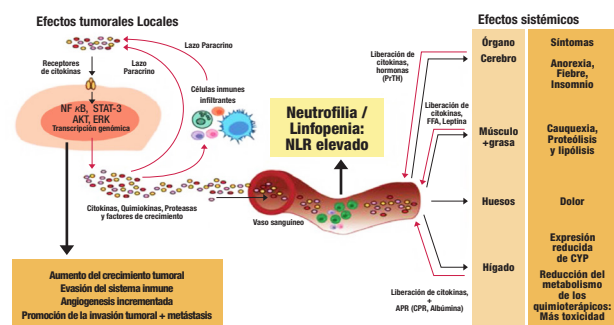
El HIVEC neoadyuvante es un tratamiento novedoso y convincente para CVNMI y ha mostrado tasas de RC patológicas de hasta el 65% en pacientes con riesgo intermedio-alto³⁻⁵. El calor asociado a MMC neoadyuvante parece duplicar el número de RC en un grupo de pacientes con tumores de riesgo intermedio alto frente a los logrados con MMC neoadyuvante frío en pacientes de bajo riesgo^{3,27}. Sin embargo, en nuestra opinión, es aún más importante que con HIVEC neoadyuvante, la RC se asoció con una SLE duradera globalmente en más del 85% de los pacientes³.

Casares et al²⁸ demostraron que la muerte de las células cancerosas inducida por algunos tipos de quimioterapia puede mejorar las respuestas de las células T. De hecho, algunos fármacos quimioterapéuticos (incluidas las antraciclinas y el oxiplatino) inducen la muerte celular inmunogénica (MCI), que produce inmunidad aumentada, pero muchos productos quimioterapéuticos, como el MMC, el etopósido y el cisplatino, no provocan el MCI, lo que sugiere que la optimización de los protocolos de quimioterapia clínica podría incrementar las tasas de consecución de MCI y, por consiguiente, mejor activación inmune y respuesta clínica al tratamiento²⁹. Parece que la MMC intravesical a temperatura ambiente alcanza la apoptosis en las células tumorales, pero solo cuando se asocia el calor, se obtiene un MCI que podría obtener respuestas antitumorales de mayor duración. Ya que el tratamiento de HIVEC neoadyuvante se realiza mientras

los tumores malignos aún están en su lugar en la vejiga (antes de la RTUV), se podría generar una MCI en el tumor que, teóricamente, podría ayudar a auto-vacunar al paciente contra futuras recidivas tumorales.

La inflamación crónica es un modulador crítico de la carcinogénesis a través de la secreción de citoquinas inflamatorias y otros factores, lo que conduce a la formación de un microambiente pro-tumor (**Figura 4**). La evidencia creciente muestra que la inflamación asociada con el tumor está altamente correlacionada con la inflamación sistémica y ambas desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer, la supervivencia y la sensibilidad a la quimioterapia^{8-15,29}. La inflamación afecta los parámetros sanguíneos y se han encontrado anomalías en los leucocitos circulantes, como la neutrofilia y la linfopenia, en pacientes con cánceres agresivos. El NLR y el PLR son biomarcadores económicos de inflamación que son fáciles de calcular a partir de la información clínica disponible de forma rutinaria presente en el recuento de células sanguíneas. La elevación de el NLR y el PLR se han utilizado como marcador de mal pronóstico en muchos tumores, incluido el cáncer de vejiga⁶⁻¹⁵.

Figura 4: Interacciones entre el tumor, los tejidos estromales del huésped y células inmune/inflamatorias del huésped (modificado de Chua et al³¹. Uso libre citando la fuente).



Se han estudiado múltiples biomarcadores moleculares para predecir la respuesta a la quimioterapia, como las mutaciones en las vías de reparación del daño del ADN, las tirosin-quinazas receptoras, los marcadores de expresión génica, los reguladores de la apoptosis, los mecanismos celulares de captación y transporte de fármacos. Sin embargo, a pesar de los tremendos esfuerzos para identificar las características genéticas y moleculares predictivas de la respuesta a la quimioterapia en CVMI, estos biomarcadores potenciales todavía no se han traducido en estudios clínicamente útiles³⁰.

Descubrimos que las instilaciones neoadyuvantes de HIVEC disminuyen el NLR posterior al tratamiento y reducen el PLR y el NLR, de las determinaciones posteriores al tratamiento comparativamente con las obtenidas antes del tratamiento. Dichas mejoras se correlacionan con mejores resultados, incluida la respuesta patológica al

tratamiento y también aumentan la SLE. Los mecanismos por los cuales el HIVEC afecta la función inmune local y sistémica no se conocen con certeza. Una limitación de este estudio es que tiene un solo brazo lo que representa una limitación significativa para interpretar nuestros resultados. Se podría argumentar sobre la forma de medición mediante cistoscopia para diferenciar entre RP y NR, sin embargo, dado que unimos los casos de RP y NR en un solo grupo, la medición de los tumores residuales post HIVEC no representó ningún problema. Se requiere una investigación adicional sobre los efectos de HIVEC neoadyuvante en la respuesta inmune contra el cáncer.

Conclusiones

Demostramos que el HIVEC neoadyuvante resultó en la ablación completa de CVNMI en la mayoría de los pacientes y que la reducción en la NLR y la PLR se asoció con RC. La consecución de una RC se asoció con una supervivencia duradera sin enfermedad en el 89% de los pacientes. Los resultados sugieren que el HIVEC neoadyuvante puede alterar el estado inmunológico del paciente y proteger contra las recurrencias de CVNMI.

Referencias

- Wong M, Fung F, Leung C, Cheung W, Goggins W, Ng C. The global epidemiology of bladder cancer: a join-point regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep.* 2018; 8:1129-34
- Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Pineiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: The CUETO scoring model. *J Urol.* 2009; 182: 2195-203
- Sousa A, Leon J, Sousa D, Alvarez M, Rodriguez S. Neoadjuvant chemohyperthermia: Our experience after 10 years. *Arch. Esp. Urol.* 2018; 71 (4): 438-44
- Sousa A, Piñero I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic Intravesical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016, 32(4): 374-80
- Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J. Urol.* 1996, 155(4):1227-32.
- Yoshida T, Kinoshita H, Yoshida K, Yanishi M, Inui H, Komai Y, et al. A novel risk stratification model, involving preoperative lymphocyte-monocyte ratio and standard pathological factors, for overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45:1162-7
- Buisan O, Orsola A, Areal J, Font A, Oliveira M, Martinez R, Ibarz L. Low pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts for good outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *Clin Genitourinary cancer* 2017, 15:145-51e2
- Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, Mc Millan DC, Clarke St. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Clin Rev Oncol Hematol.* 2013, 88: 218-30
- Dong Li, Xuan Hao, Tian Ma, Hui Dai, Tong Song. The prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in urological cancers: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017, 7(15387): 1-9
- Lee Su, Russell A, Hellawell G. Predictive value of pretreatment inflammation based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma. *KJU* 2015, 56:749-55
- Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology* 2012; 79: 1085-91
- Viers BR, Boorjian SA, Frank I, Tarrell RF, Thapa P, Karnes RJ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Eur Urol* 2014; 66 :1157-64
- Taguchi S, Nakagawa T, Matsumoto A, Nagase Y, Kawai T, Tanaka Y, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of survival in patients with metastatic urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *Int J Urol* 2015; 22: 638-43
- Yoshida T, Kinoshita H, Yoshida K, Mishima T, Yanishi M, Komai Y, et al. Perioperative change in neutrophil-lymphocyte ratio predicts the overall survival of patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Jap. J Clin Oncol.* 2016, 46(12): 1162-7
- Xuan L, Danian D, Bo C, Hailin T, Xiaoming X, Weidong W. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for response and prognostic effect of neoadjuvant chemotherapy in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 2018, 9: 861-71
- Sheriff A, Winerdal M, Winqvist O. Immune responses to neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2018, 4:1-7
- Kaur P, Hurwitz M, Krishnan S, Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer. *Cancers (Basel)* 2011, 3(4): 3799-3823.

18. Peeken J, Vaupel P, Combs E. Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What evidence is necessary ?. *Front Oncol.* 2017; 7: 132.
19. Adkins I, Fucikova J, garg AD, Agostinis P, Spisek R. Physical modalities inducing immunogenic tumor cell death for cancer immunotherapy. *Oncolmmunol.* 2014, 3(12): e968434(1-12)
20. Adkins I, Sadilkova L, Hradilova N, Tomala J, Kovar M, Spisek R. Severe, but not mild heat-shock treatment induces immunogenic cell death in cancer cells. *Oncolmunology* 2017, 6(5), e1311433
21. Frey B, Weiss EM, Rubner Y, Wunderlich R, Ott OJ, Sauer R, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia* 2012, 28(6): 528-42
22. Torigoe T, Tamura Y, Sato N. Heat shock proteins and immunity: application of hyperthermia for immunomodulation. *Int J Hyperthermia* 2009, 25(8): 610-6
23. Inoue H, Tani K. Multimodal immunogenic cancer cell death as a consequence of anticancer cytotoxic treatments. *Cell Death Differ* 2014, 21(1): 39-49
24. Zhang L, Dermawan KT, Jin ML, Xion SD, Chu YW. Does chemotherapy augment anti-tumor immunotherapy by preferential impairment of regulatory T cells?. *Med Hypothesis* 2008, 71(5): 802-4
25. Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery.* 2002, 131(1 Suppl): S78-84.
26. Arends T, Falke J, Lammers R, Somford DM, Hendriks JC, de Weijert MC, et al. Urinary cytokines in patients treated with intravesical mitomycin-C with and without hyperthermia. *Worl J Urol.* 2015, 33:1411-7
27. Mostafid H, Creswell J, Griffiths L. Results of Caliber: A Phase II randomised feasibility trial of chemoablation versus surgical management in low risk nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC). *J. Urol.* 2018, 199 4S (suppl): e1231
28. Casares N, Pequignot MO, Tesniere A, Ghiringhelli F, Roux S, Chaput N, et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J Exp Med.* 2005, 202(12):1691-701
29. Grivennikov St, Green FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and cancer. *Cell* 2010, 140:883-99
30. Wezel F, Vallo S, Roghmann F, Young Academic Urologist Urothelial Carcinoma Group of the European Association of Urology. Do we have biomarkers to predict response to neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and immunotherapy in bladder cancer? *Transl Androl Urol* 2017, 6(6): 1067-80
31. Chua W, Charles KA; Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2011, 104: 1288-95

ESTUDI DE CASOS

Masa renal de rápido crecimiento*Rapidly growing renal mass***Xavier Arnau Sabaté Arroyo, José Luis Bauzá Quetglas, Jordi Guimerà Garcia,
Valentí Tubau Vidaña, Pedro Pizá Reus***Servicio de Urología. HU Son Espases. Palma de Mallorca***Correspondencia**

Xavier Arnau Sabaté Arroyo
Servicio de Urología. Hospital Universitari Son Espases
Carretera de Valldemosa, 79 - 07120 - Palma
E-mail: sabate.arnau@gmail.com

Recibido: 14 - II - 2019**Aceptado:** 26 - IV - 2019**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.39**Resumen**

Presentamos el caso de un paciente de 51 años que a raíz de un dolor abdominal se diagnostica de una masa renal que presenta un crecimiento muy rápido y un desenlace trágico.

Palabras clave: masa renal, sarcoma renal, dolor abdominal.

Abstract

We present the case of a 51-year-old patient who, due to abdominal pain, was diagnosed with a rapidly growing renal mass and presented a tragical outcome.

Keywords: renal mass, renal sarcoma, abdominal pain.

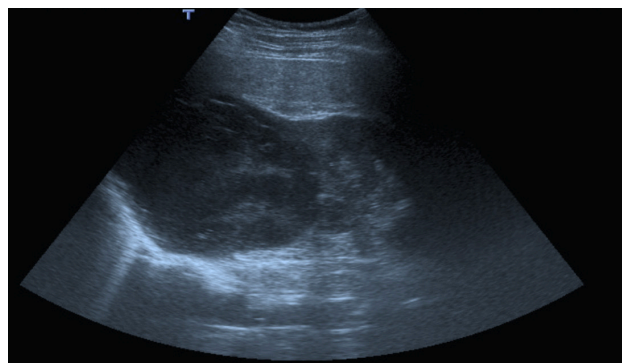
Presentación de caso

Se trata de un varón de 51 años original de Ecuador trabajador en el servicio de limpieza de hospital comarcal que vive en el campo y que a raíz de dolor abdominal se realiza ecografía abdominal observando masa sólida de 10 cm hipoeecogénica y con escasa vascularización (**Imagen 1**). Se amplía estudio con TAC abdominal que informa de quiste Bosniak IV dependiente de riñón derecho de 12 x 9 x 12 cm (**Imagen 2**) motivo por el cual es derivado de forma preferente a Consultas Externas de Urología donde se indica la realización nefrectomía radical con intención de tratamiento curativo.

Como antecedentes patológicos el paciente es diabético tipo II, hipertenso y cuenta con el antecedente de tumor testicular tipo seminoma clásico tratado hace 28 años en su país con mediante cirugía (orquiectomía radical) quimioterapia y radioterapia.

Durante la realización del estudio preoperatorio el paciente acude a urgencias por persistencia del dolor abdominal observándose anemia en analítica sanguínea con hemoglobina de 8gr/dL (previa de 13 gr/dL). Se repite ecografía abdominal que informa de crecimiento de masa renal infiltrando parénquima hepático y diafragma motivo por el cual se cursa ingreso a cargo de Urología.

Imagen 1: masa sólida renal visualizada mediante ecografía abdominal.



Dada la rápida evolución de la masa renal y los antecedentes personales del paciente se interconsulta con Medicina Interna y Oncología orientándose caso como posible hidatidosis renal vs tumor renal primario vs metástasis de seminoma testicular.

Se realiza RMN abdominal observando gran masa heterogénea de 23 x 13 cm que infiltra segmentos VI y VII hepáticos, vena cava intrahepática y base pleural derecha (**Imagen 3**). La serología hidatídica resulta negativa; por lo que se decide realizar biopsia renal de forma percutánea informando de la presencia de necrosis masiva.

Imagen 2:

quiste Bosniak IV en polo superior renal derecho visualizado mediante TAC.



Imagen 3:

RMN abdominal donde se observa masa heterogénea en polo superior renal que infiltra segmentos hepáticos VI y VII, vena intrahepática y base pleural derecha.

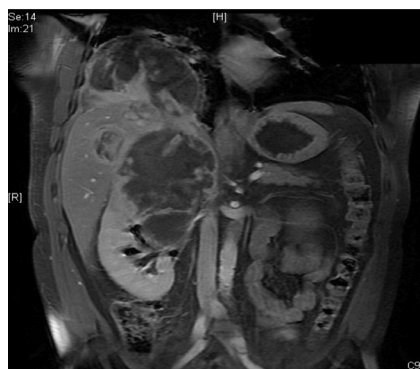


Imagen 4: TAC toraco-abdominal con ocupación de hemitórax derecho por masa en parte inferior y hemotórax en parte superior.



El paciente presenta una evolución tórpida con empeoramiento del dolor abdominal y persistencia de anemia a pesar de transfusiones sanguíneas. Inicia cuadro de hemoptisis con hipotensión arterial mantenida por lo que se realiza TAC urgente que informa de ocupación completa del hemitórax derecho con ocupación de masa en la parte inferior y hemotórax en la parte superior y que además produce desplazamiento del mediastino hacia la izquierda (**Imagen 4**).

Es valorado por Cirugía Torácica realizando toracosco-
pia con evacuación de hemotórax, limpieza de cavidad y biopsia de masa retroperitoneal. El resultado anató-
patológico de la biopsia es de sarcoma indiferenciado de alto grado mixoide.

Se presenta caso en comité uro-oncológico considerán-
dose no tributario de tratamiento quirúrgico por exten-
sión e imposibilidad de resección en bloque. Tampoco
se considera tributario de otro tipo de tratamiento por el
mal estado general del paciente.

A los pocos días el paciente es exitus.

Desde el primer síntoma del paciente hasta la fecha de
exitus transcurrieron un total de 60 días.

Discusión

El sarcoma renal es extremadamente raro correspon-
diendo al 1-2% de los tumores renales malignos. Existen
diferentes subtipos como el leiomioma, el liposar-
coma, el rabdomioma y el sarcoma indiferenciado;
siendo el leiomioma el más frecuente representando
entre el 40-60% de los sarcomas renales.^{1,2}

No hay una definición correcta para diagnosticar el sar-

coma renal como tumor primario y por tanto es necesario
el cumplimiento de los siguientes ítems para ser confir-
mada dicha entidad: ausencia de antecedente de sarco-
ma en otra localización, demostración de origen renal del
tumor y exclusión de patrón sarcomatoide del carcinoma
de células renales.³

Se desarrolla principalmente entre la quinta y séptima
década de edad afectando a ambos sexos por igual,
aunque se considera de peor pronóstico en el sexo mas-
culino. El síntoma principal es el dolor abdominal inespe-
cífico sin hematuria y con pérdida de peso dependiendo
del estado de evolución del tumor. Dichos síntomas son
muy parecidos a los que se observan en los carcinomas
de células renales grandes y de crecimiento rápido.²

Debido a las características del tumor en una tomografía
computarizada o una resonancia magnética puede ser
indistinguible con respecto a un carcinoma de células
renales. Los hallazgos específicos que sugieren la pre-
sencia de un sarcoma en vez de carcinoma de células
renales son un origen evidente en la cápsula o en la re-
gión perisinusal del riñón, un gran crecimiento tumoral
sin presentar linfadenopatía, presencia de grasa o hueso
sugestivo de liposarcoma u osteosarcoma, y patrón hi-
povascular en la angiografía.^{4,5}

Este hecho hace que el diagnóstico definitivo se reali-
ce histológicamente mediante confirmación inmunohis-
toquímica. El sarcoma renal primario se origina en los
componentes mesenquimatosos, y por lo tanto, estos
tumores están libres de muchas barreras naturales que
detienen la diseminación de otros tipos de tumores. En
ocasiones pueden estar rodeados por una pseudocáp-
sula que se identifica con facilidad y que, aunque podría
considerarse un límite para la resección quirúrgica, suele
estar infiltrada por células cancerosas y llegar a tejidos
colindantes.² (**Imagen 5**)

En el diagnóstico diferencial incluye lesiones renales benignas como la pielonefritis xantogranulomatosa o la hidatidosis renal y malignas como el carcinoma sarcomatoide de células renales o las metástasis de otros tumores. Se consideran como factores de mal pronóstico la edad avanzada, el tamaño de la masa tumoral, la profundidad de infiltración, la necrosis tumoral y las metástasis a distancia.⁶

El factor más importante que aumenta la supervivencia es la posibilidad de resección quirúrgica completa. Esto requiere de una nefrectomía radical junto con la extirpación en bloque de los órganos adyacentes. Aún así presenta una tasa de recurrencia elevada entre el 50-80% con un intervalo entre los 3 meses a los 24 meses desde la cirugía. Se asocia a metástasis pulmonares en un 82% y ganglionares en un 32%.^{7,8}

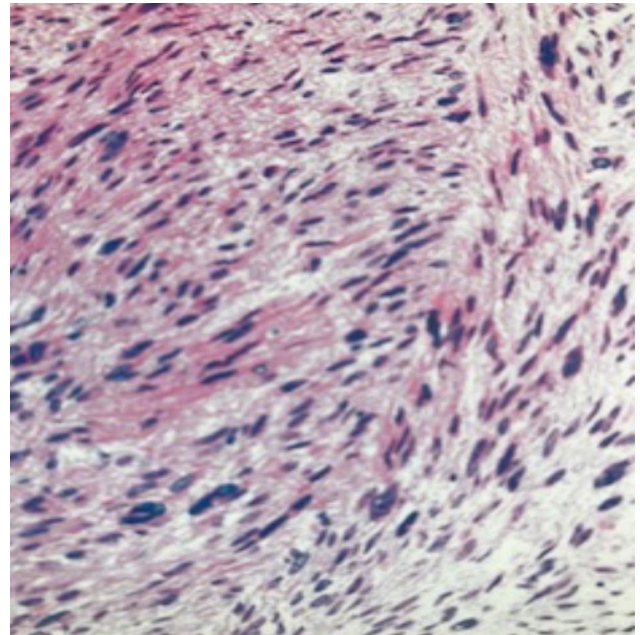
No existen buenos resultados con el tratamiento mediante quimioterapia y/o radioterapia ni están definidas las dosis ni las características del tratamiento. Actualmente, las estrategias para el tratamiento de los sarcomas renales no están bien definidas aunque se debe intentar realizar un tratamiento multimodal mediante cirugía más quimioterapia y radioterapia si el estado funcional del paciente lo permite.^{9,10}

La tasa de mortalidad es aproximadamente del 66% en los casos que se consigue realizar una cirugía exéretica completa.

Conclusión

El sarcoma renal es una entidad rara, de características muy agresivas y mal pronóstico. Se debe tener presente en cualquier masa renal de crecimiento muy rápido y sin la presencia de hematuria. La cirugía es el único tratamiento curativo; aún así presenta un alta tasa de mortalidad tras la cirugía exéretica completa.

Imagen 5: Imagen histológica de leiomioma. Imagen adaptada de Campbell-Walsh Urology 9th ed. Tomo 2.



Bibliografía

1. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumors: An update based on the new WHO classification. *Histopathology*. 2006;48:3-12.
2. Moreira DM, Gershman B, Thompson RH, Okuno SH, Robinson SI, Leibovich BC, et al. Clinicopathologic characteristics and survival for adult renal sarcoma: A population-based study. *Urol Oncol Semin Orig Invest*. 2015 Dec;33(12):505.e15-505.e20.
3. Dotan ZA, Tal R, Golijanin D, et al. Adult genitourinary sarcoma: The 25 year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol*. 2006;176:2033-8.
4. Gupta R, Gupta S, Aggarwal D, Singh S. Primary pleomorphic undifferentiated sarcoma of the kidney: A rare renal tumor. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51:573-6.
5. Group EESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 (vii92-9)
6. Vogelzang N.J., Fremgen A.M., Guinan P.D., Chmiel J.S., Sylvester J.L., Sener S.F. Primary renal sarcoma in adults. A natural history and management study by the American Cancer Society, Illinois Division. *Cancer*. 1993;71:804-10.
7. Sood A.K., Sorosky J.I., Gelder M.S., Buller R.E., Anderson B., Wilkinson E.J. et al. Primary ovarian sarcoma: analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer*. 1998;82:1731-7
8. Kumar S, Bansal P, Tiwari P, Kundu AK. Renal pleomorphic undifferentiated sarcoma: A rarity. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23:1241-2.
9. Singh SK, Mandal AK, Agarwal MM, Das A. Primary renal inflammatory malignant fibrous histiocytoma: A diagnostic challenge. *Int J Urol*. 2006;13:1000-2.
10. Miller, J.S., Zhou, M., Brimo, F., Guo, C.C., Epstein, J.I. Primary leiomyosarcoma of the kidney: a clinicopathologic study of 27 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:238-42.

Miomectomía complicada con microangiopatía trombótica

Myomectomy complicated by thrombotic microangiopathy

Marta Jiménez Vidal, Miguel Estade Riart, Pablo Gandía González

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Son Llàtzer

Correspondencia

Marta Jiménez Vidal

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Hospital Son Llàtzer

Carretera de Manacor Km 4 - 07198 - Palma de Mallorca

E-mail: marjimvi@gmail.com

Recibido: 18 - II - 2019

Aceptado: 30 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.42

Resumen

Presentamos a una paciente que fue intervenida de miomectomía laparoscópica que desarrolló anemia hemolítica microangiopática grave en el post operatorio, desembocando en fallo renal, insuficiencia respiratoria aguda parcial y trombocitopenia. Revisamos los diferentes tipos de microangiopatía trombotica, la dificultad de llegar al diagnóstico y los posibles tratamientos.

Palabras clave: miomectomía, microangiopatía trombótica, síndrome hemolítico urémico.

Abstract

We present a patient who underwent a laparotomy myomectomy that developed severe microangiopathic hemolytic anemia post-operatively, leading to acute renal failure, acute partial respiratory failure and thrombocytopenia. We discuss the different types of MAT, the difficulty of reaching the diagnose and the possible treatment.

Keywords: myomectomy, thrombotic microangiopathy, hemolytic-uremic syndrome.

Descripción

Paciente de 38 años nulípara, remitida a ginecología por hallazgo de masa pélvica asociada a hipermenorrea y anemia ferropénica; sin otros antecedentes. En la ecografía de abdomen se objetiva gran masa pélvica de 15x16x16-18cm, sugestiva de mioma intramural-subseroso. Se decide programar para miomectomía por laparotomía para conservación de útero, siendo el estudio preoperatorio anodino. Intraoperatoriamente se produjo sangrado estimado de 1500ml, manteniendo la estabilidad hemodinámica con dos concentrados de hemáties. Ingresó en la unidad de reanimación postanestésica estable. A la hora se objetivó anemia franca y se decidió revisión quirúrgica urgente, en la que se transfundieron otros 2 concentrados. Tras la revisión presentó ligera taquicárdica (<120lpm) con TAM >80mmHg, diuresis con ritmo >0,5ml/kg/h y SpO2 100% a aire ambiente. Analíticamente presentó un lactato de 2,2mmol/L con disminución de fibrinógeno, achacable a coagulopatía de consumo.

Los días posteriores se produjo anemia progresiva, a pesar de múltiples transfusiones, sin signos externos de sangrado activo ni en pruebas de imagen.

Presentó una elevación progresiva de la creatinina (FRA), sin disminución de la diuresis; desarrolló insuficiencia

respiratoria parcial, hasta llegar a VMK al 50%, sin corregir sat 84-85%; por lo que se inició VMNI con excelente tolerancia inicial. Se decidió reposición de factores de la coagulación con plasma fresco, que produjo un nuevo empeoramiento respiratorio.

En ese momento se decide iniciar recambio plasmático (RP). Tras las primeras horas, se consigue retirar la VMNI permaneciendo la paciente con buenas saturaciones a aire ambiente.

A nivel renal, se instaura una IRA con daño renal agudo grado 3 de la AKI con creatinina máx de 5,54 y urea máx de 198; sin oliguria, hiperpotasemia ni acidosis metabólica. El ADAMTS-13 en suero resultó del 52% (normal 40% -130%), descartándose PTT.

Se realizan en total 6 sesiones de RP (1 diaria), tras lo cual presenta evolución hematológica aceptable (corrección de plaquetas y bilirrubina, disminución de LDH y esquistocitos) pero no óptima; la afectación renal persiste sin signos de mejoría, por lo que se decide iniciar tratamiento con eculizumab y realizar biopsia renal (pendiente a la redacción de este caso clínico) Se suspenden los recambios plasmáticos.

Discusión

Los miomas uterinos son tumores benignos comunes cuyo tratamiento de elección, es la miomectomía, por laparotomía o laparoscopia, dependiendo de tamaño, número y localización. La complicación grave más frecuente es la hemorragia intraoperatoria, lo que en ocasiones requiere histerectomía.¹

En la paciente que hemos presentado, los hallazgos analíticos de anemia, aumento de LDH y esquistocitos en sangre periférica (**Tabla I**) eran compatibles con una microangiopatía trombótica, un grupo de entidades que se caracterizan por presentar una anemia hemolítica microangiopática. La púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico son las formas primarias de MAT.²

La PTT es consecuencia de una deficiencia grave de la actividad de ADAMTS13, una enzima plasmática encargada de fragmentar los multímeros ultralargos del factor de von Willebrand. Dicha deficiencia puede ser de causa genética (PTT congénica o síndrome de Uppshaw-Schulman) o adquirida (PTT idiopática). El diagnóstico, por tanto, se basa en la cuantificación de actividad de ADAMTS13. Dado el retraso normalmente en la obtención de los resultados, no obstante, no se recomienda esperar para iniciar tratamiento.

Como en la PTT, 2 son las variantes de SHU identificadas. La más frecuente, de buen pronóstico, aparece tras infección entérica por E coli productora de toxina Shiga (STEC: Shiga Toxin Escherichia Coli) u otros gérmenes productores de verotoxina (VTEC), dando lugar al SHU típico o STEC (VTEC)-SHU. En nuestra paciente, se realizó un exhaustivo estudio de historia clínica para descartar posibles infecciones previas, además de solicitarse serologías, siendo todas ellas negativas.

La segunda variante supone el 5-10% de todos los SHU, y es consecuencia de una desregulación de la vía al-

ternativa del sistema del complemento por alteraciones genéticas, lo que conlleva una activación incontrolada de este, que provoca daño en estructuras propias mediante la formación del complejo de ataque de membrana, desarrollando daño endotelial y fenómenos de MAT sistémica. Se denomina SHU atípico (SHUa) y constituye una enfermedad grave, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad pese al tratamiento. Más del 50 % de los pacientes con SHUa fallecen, requieren diálisis o presentan daño renal permanente durante el año siguiente al diagnóstico.³

En nuestra paciente, hasta llegar al diagnóstico de SHU atípico, se barajaron numerosas posibilidades, incluyendo CID (coagulopatía por consumo con disminución de fibrinógeno), insuficiencia renal aguda prerrenal por hemorragia, necrosis tubular aguda por sangrado masivo, síndrome de sobrecarga circulatoria secundario a transfusión (TACO), neumonía aspirativa, lesión pulmonar aguda tras transfusión (TRALI)... lo que nos hace tener una idea de la dificultad diagnóstica inicial debido a la variabilidad de la sintomatología, siendo además el empeoramiento respiratorio el que conllevó la necesidad del inicio de RP de manera urgente. El carácter difuso del fenómeno de MAT conduce a la afectación de la microvasculatura de múltiples órganos lo que explica la aparición frecuente de síntomas extrarrenales.

En la descripción de casos similares en la bibliografía (MAT y CID post-miomectomía) se produjo dificultad diagnóstica, puesto que no estaba descrito, revisando la literatura, una asociación entre el SHU y la miomectomía.^{4, 5, 6}

Ecuzimab, actualmente primera línea de tratamiento del SHU atípico, es un anticuerpo IgG2/4κ monoclonal humanizado que se une a la proteína del complemento C5, impidiendo la formación del complejo C5b-9 del complemento terminal (complejo de ataque de membrana).

Tabla I: Evolución analítica de la paciente.

	Preop	1ºh postOp	Día 1	Día 2	Día 4	Día 6	Día 8	Día 10
Hb (g/dl)	14,50	8,8	6,14	6,7	7,7	6,7	7,2	6,8
Plaquetas (x10 ⁹ L)	253	148	60,3	27	30,4	77	128	239
Haptoglobina (mg/dl)					<5,83	<5,83		80,60
INR	1,09	1,35	1,24	1,26	1	1,03	0,99	1,03
T. Quick	87%	63%	75%	76%	84%	95%	100%	96%
Creatinina (mg/dl)		0,51	1,62	2,34	5,4	5,54	5,10	5,18
Urea (mg/dl)		19	49	75	156	187	144	129
LDH (U/L)		165		2.420	1.105	718	547	337
Bilirrubina total (mg/dl)		0,6	1,62	2,51	1,77	3,13	0,89	0,55

PLASMAFÉRESIS



1ª dosis Ecuzimab

El RP intensivo precoz es crucial para el rescate del SHUa, y además, el bloqueo del complemento terminal con eculizumab reduce rápida y sostenidamente el proceso, y en múltiples casos publicados de pacientes con SHUa se ha observado una buena respuesta clínica al fármaco.³

La detección temprana de anemia sin signos de sangrado con aumento de la LDH puede ser la primera indicación de esta complicación rara, pero muy grave, orientándonos a solicitar pruebas diagnósticas más específicas e instaurar un tratamiento precoz, dado el mal pronóstico de esta entidad.

Tabla II: Resultados de inmunología, serologías y marcadores tumorales.

Factor reumatoide	<20,00UI/mL	0,00-30,00
Inmunoglobulina G	750 mg/dl	*751-1.561
Inmunoglobulina A	121 mg/dL	82-453
Inmunoglobulina M	79 mg/dL	46-304
Complemento C3	52 mg/dl	*79-152
Complemento C4	12 mg/dl	*16-38

AUTOINMUNIDAD

ANA (HEP2), ANTICUERPOS ANTI-DNA, ANCA, ANTI-ENA, ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA IgG E IgM, AC. ANTI-BETA2 GLICOPROTEÍNA I IgG E IgM, ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR NEGATIVO

HCG MARCADOR TUMORAL NEGATIVO

Ac VIH 1/2	Negativo (0,27 S/CO)
HBsAg	Negativo (0,14 S/CO)
Anti-HBs	Positivo (110,35 mUI/mL)
Anti-HBc	Positivo (3,51 S/CO)
Anti-VHC	Negativo (0,06 S/CO)
QUANTIFERON TBC	Negativo (0,00 UI/mL)

Bibliografía

1. Sizzi O et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2007) 14, 453-62
2. Contreras E et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)*. 2014.
3. Campistol JM et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2013;33(1):27-45
4. Kumar KV et al. A case of myomectomy complicated by disseminated intravascular coagulation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* (1997) Vol. 17, No. 3, 307± 8
5. Xiao-Lin L et al. Laparoscopic myomectomy complicated by disseminated intravascular coagulation: a case report and review of the literature. *Letters to the Editor / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 155 (2011) 114-6
6. Tsimpanakos I et al. Two cases of myomectomy complicated by intravascular hemolysis and renal failure: disseminated intravascular coagulation or hemolytic uremic syndrome?

Medicina Balear 2019; 34 (2): 42-44

ESTUDI DE CASOS

Síndrome constitucional y pancitopenia a estudio. Un diagnóstico inesperado

Constitutional syndrome and pancytopenia. An unexpected diagnosis

**Francisca Artigues Serra¹, Alejandro Pablo Formica Formica²,
Adrián Ferré Beltrán¹, María Magdalena Femenías Sureda¹**

1. Servicio de Medicina Interna. 2. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Francisca Artigues Serra

Unidad de Medicina Interna, Planta 3, módulos N-P.

Hospital Universitario Son Espases

Ctra. de Valldemossa, 79, 07010 - Palma de Mallorca

E-mail: francisca.artigues@ssib.es

Recibido: 11 - II - 2019

Aceptado: 26 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.45

Resumen

Mujer de 85 años con polimialgia reumática que ingresa para estudio de síndrome constitucional y pancitopenia. Tras plantear diferentes opciones diagnósticas, se llega a la confirmación de leishmaniasis visceral. Con la instauración de tratamiento específico, la evolución de la paciente es favorable hasta la curación.

Palabras clave: pancitopenia, esplenomegalia, mielograma, leishmaniasis.

Abstract

An 85-year-old woman with polymyalgia rheumatica was admitted in our hospital because of constitutional symptoms and pancytopenia. We proposed several diagnostic options and finally visceral leishmaniasis was confirmed. With the correct treatment, the patient evolved favourably and was cured.

Keywords: pancytopenia, splenomegaly, myelography, leishmaniasis.

Descripción del caso

Presentamos a una mujer de 85 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, independiente para las actividades básicas de la vida diaria y sin historia de deterioro cognitivo. Hacía 2 años que había sido diagnosticada de polimialgia reumática, en tratamiento intermitente con prednisona (no en el momento actual), sin otros antecedentes patológicos a destacar.

Acude a urgencias por malestar general, explicando astenia, anorexia y pérdida de peso de unos 18-20kg en 4 meses. Sin otra sintomatología a destacar en la anamnesis por aparatos. La paciente se encontraba afebril a su llegada, normotensa y saturando a 99% aire ambiente. En la exploración física solo destaca un soplo sistólico panfocal ya descrito previamente.

En el análisis de sangre se objetiva pancitopenia con leucocitos 1.250/uL (N 560/uL, L 500/uL), hemoglobina 9,07g/dL y plaquetas 137.000/uL. VSG 62mm. Creatinina 1,11mg/dL, función hepática normal, albúmina 25,2g/L, Na 133mEq/L, K 4,1mEq/L, PCR 3,6mg/dL. Posteriormente, se complementa el estudio con marcadores tumorales, que fueron negativos, y be-

ta-2-microglobulina 12.200ug/L (valores normales: 800-2.500ug/L). Se procede a realizar ECG y RX de tórax, sin alteraciones a destacar. El sedimento urinario resulta patológico, con urocultivo positivo para *K. pneumoniae* multisensible que se trata con amoxicilina-clavulánico.

Durante el ingreso también se realiza un proteinograma que muestra hipergammaglobulinemia, sin componente monoclonal en la inmunofijación. El estudio de autoinmunidad (complemento, crioglobulinas, anticuerpos anti-DNA y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo) fue negativo.

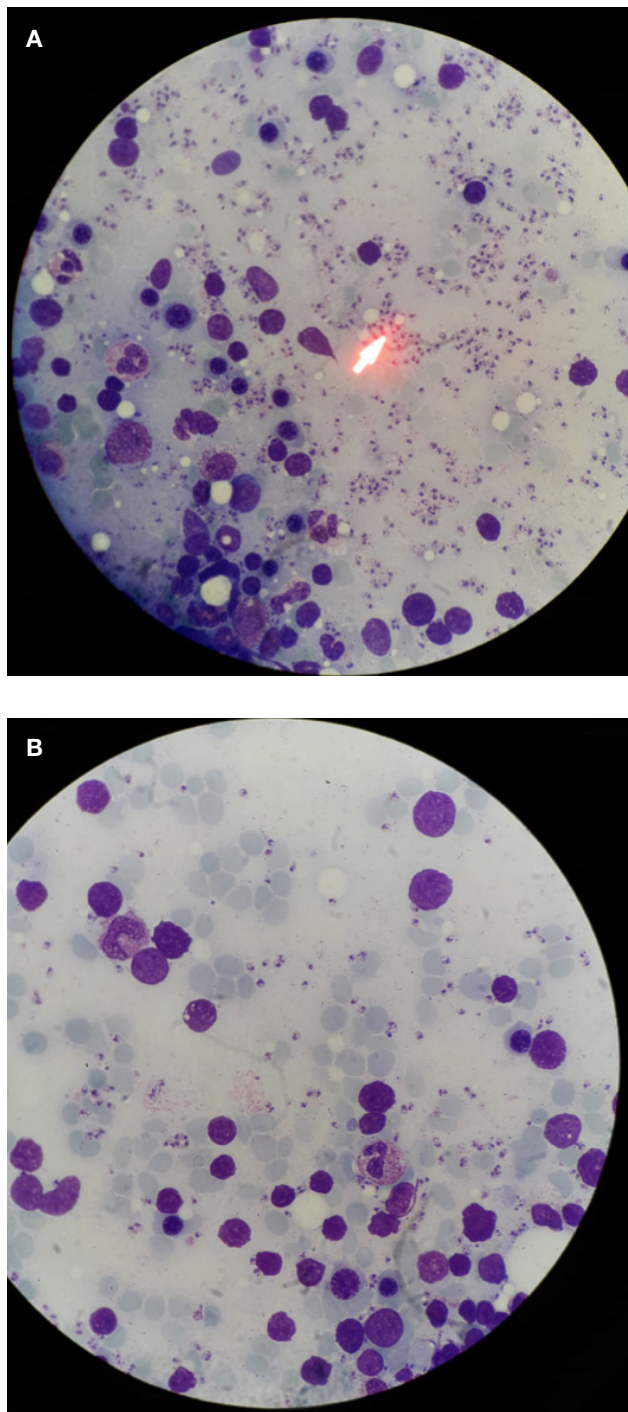
Dada la afectación generalizada de la paciente y con sospecha principal de vasculitis de grandes vasos, se decide iniciar bolus de metilprednisolona durante 3 días. También se administra dosis única de filgrastim subcutáneo con recuperación parcial del recuento de neutrófilos. La anemia ferropénica progresiva se trata con hierro endovenoso.

Se solicita un PET-TC, que no informa de hallazgos sugestivos de vasculitis de gran o mediano vaso, pero sí objetiva esplenomegalia con hipermetabolismo esplénico y en médula ósea. Dados estos resultados, final-

mente se decide realizar un mielograma, en el cual se observan formas compatibles con leishmaniasis (**Figura 1**). PCR (*polymerase chain reaction*) en médula positiva para *L. infantum*.

Con el diagnóstico de leishmaniasis visceral, se inicia tratamiento con amfotericina B liposomal endovenosa, con mejoría progresiva de la paciente.

Figura 1: Imagen A y B: Mielograma de la paciente presentada en el que se observa gran cantidad de amastigotes entre células precursoras medulares (se señala con una flecha uno de los mayores conglomerados). Aportación del Servicio de Hematología, Hospital Universitario Son Espases.



Discusión

Consideramos que se trata de un caso relevante, puesto que la leishmaniasis es una de las enfermedades parasitarias más ignoradas a nivel mundial^{1,2}. Esta causada por al menos 20 especies del género *Leishmania* y se transmite entre mamíferos mediante la picadura de las hembras de un grupo de insectos llamados tabánidos (género *Phlebotomus* y *Lutzomyia*)³. Las manifestaciones clínicas de esta infección pueden ir desde lesiones cutáneas simples a enfermedades viscerales potencialmente mortales. La leishmaniasis visceral está causada principalmente por la especie *L. donovani* en Asia y África, y por la especie *L. infantum* en la zona mediterránea, Oriente Medio, Asia central, Sud-América y América Central^{3,4}. Se estima una incidencia de 200.000-400.000 casos nuevos al año a nivel mundial⁵. El 90% de casos de leishmaniasis visceral se diagnostican solo en siete países: Bangladesh, India, Nepal, Sudán Sud, Sudán, Etiopía y Brasil⁵. En la **figura 2** se puede observar la distribución de la leishmaniasis visceral a nivel mundial.

En España la leishmaniasis es endémica en gran parte de la Península Ibérica y Baleares¹. Los vectores circulantes son *P. perniciosus* y *P. ariasi*^{1,6}. El perro es el principal reservorio, siendo una transmisión zoonótica^{1,2,6,7}. También se pueden afectar otros mamíferos, como liebres o conejos⁸. A pesar de ser endémica, la leishmaniasis es una infección poco frecuente en Europa², motivo por el cual tendemos a olvidarla. La mayoría de casos descritos son esporádicos, pero también se han documentado brotes epidémicos en España e Italia^{6,8}.

La clínica de la leishmaniasis visceral suele ser inespecífica, lo que dificulta el diagnóstico. Es característica la fiebre, aunque esta puede ser intermitente y no muy alta⁵. Otros síntomas incluyen astenia, anorexia, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, causando distensión y dolor abdominal⁵. A nivel de laboratorio, es frecuente la pancitopenia, elevación de enzimas hepáticas, hipergammaglobulinemia policlonal y leve insuficiencia renal^{3,7,9}. Esta clínica puede progresar a lo largo de meses^{3,5,6,7}. Sin tratamiento, conduce a una malnutrición severa, con fallo multiorgánico, diátesis hemorrágica secundaria a la plaquetopenia, anemia severa e infecciones de repetición^{5,6}.

En nuestra paciente, inicialmente llamaba la atención el síndrome constitucional y la pancitopenia. Ambos son síntomas y signos inespecíficos, que dan lugar a un amplio diagnóstico diferencial. Los mecanismos responsables de pancitopenia se pueden dividir a grandes rasgos en tres grupos: 1) incapacidad de producción por parte de la médula ósea por una alteración de la misma o por infiltración, 2) destrucción periférica de las diferentes líneas celulares (incluye secuestro esplénico) y 3) combinación de ambas^{9,10,11,12}. En la **tabla I** se recoge un posible diagnóstico diferencial.

Figura 2: Distribución geográfica de los nuevos casos de leishmaniosis visceral en 2015. Reproducido de la Organización Mundial de la Salud. Weekly epidemiological record. Global leishmaniosis Update, 2006-2015: a turning point in leishmaniosis surveillance. WHO publications, Switzerland, 2017; 92:557-5720.

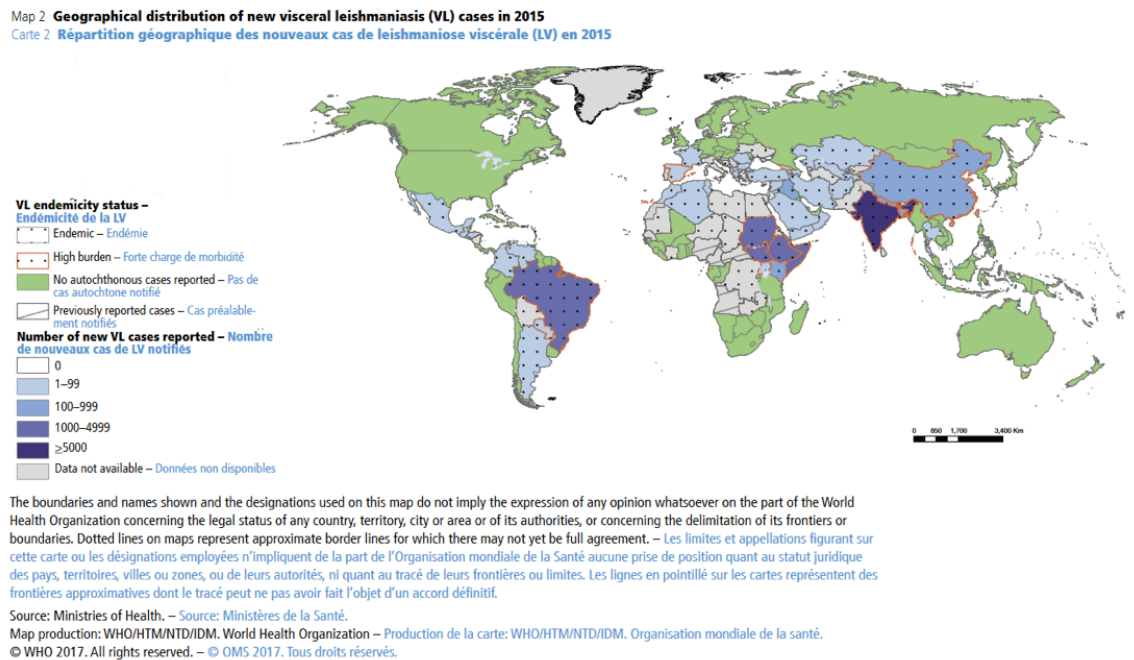


Tabla I: Diagnóstico diferencial de pancitopenia. Adaptado a partir de las referencias 9-12.

CAUSAS DE PANCITOPENIA	
Hereditaria	Anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome Shwachman-Diamond, trombocitopenia amegacariocítica congénita, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.
Fracaso de la médula ósea	Anemia aplásica, leucemias, linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, infecciones (sobre todo virales), fármacos (citotóxicos o como reacción idiosincrática).
Infiltración de la médula ósea	Leucemias, linfomas, mieloma múltiple, mielofibrosis primaria, metástasis, infecciones.
Destrucción celular autoinmune	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, artritis reumatoide, síndrome linfoproliferativo autoinmune, mielofibrosis autoinmune.
Alteraciones nutricionales	Déficit de vitamina B12, ácido fólico, cobre.
Otros	Alcoholismo, radiación, secuestro esplénico.

A medida que se van realizando pruebas complementarias en nuestra paciente, podemos descartar etiologías, como los déficits nutricionales o el origen autoinmune. La constatación de esplenomegalia e hipermetabolismo esplénico y medular permite acotar el diagnóstico diferencial. No se observan enfermedades hepáticas o fallo cardíaco derecho que pueda justificar el hiperesplenismo por hipertensión portal. La paciente llegó a urgencias afebril y durante el ingreso solo se objetivaron pequeños picos de febrícula. Teniendo toda esta información en cuenta, nuestra sospecha diagnóstica inicial era la de una enfermedad hematológica maligna, seguida de un origen infeccioso. El aspirado de médula ósea y la biopsia son las pruebas complementarias de elección cuando no se llega a un claro diagnóstico etiológico de pancitopenia con las pruebas no invasivas¹⁰.

En el caso de la leishmaniasis, el mielograma también permite su diagnóstico. De hecho, la técnica "gold stan-

dard" continua siendo la detección de amastigotes a través del examen microscópico^{3,4,5,13}. Los amastigotes son cuerpos redondos u ovales de escasos micrómetros de diámetro que se localizan en el interior de macrófagos. La sensibilidad depende del tipo de tejido analizado: 90% en el bazo, 50-80% en médula ósea e incluso menos en aspirado ganglionar^{3,6}. No obstante, el bazo tiene un elevado riesgo de sangrado al ser biopsiado³. La tinción de elección es la de Giemsa². La detección del ADN del parásito por técnicas de PCR es el método más sensible, pero resulta más caro^{5,13}. Su uso en Europa se va extendiendo progresivamente, aunque no así en países de baja renta³. Por otro lado, los test serológicos son más económicos pero no son específicos de especie y existe una elevada heterogeneidad en la producción de anticuerpos². Recientemente se está impulsando la creación de test que detectan antígenos para leishmaniasis visceral, pero todavía no se encuentran completamente establecidos en la práctica habitual^{2,3,6}. El cultivo es otra

posibilidad diagnóstica. Es específico, pero lento y caro. El medio utilizado es el Novy McNeal Nicolle (NNN)^{2,7}.

Todos los pacientes diagnosticados de leishmaniasis visceral deben recibir tratamiento¹³. En pacientes inmunocompetentes, se recomienda utilizar amfotericina B liposomal endovenosa, dada su alta eficacia y baja toxicidad^{5,6,7,13}. La miltefosina fue el primer tratamiento vía oral que se aprobó en 2003^{5,7}, aunque su eficacia no está completamente demostrada en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en Europa⁷. La paromomicina se incorporó posteriormente, en 2005, siendo de administración intramuscular⁷. Los antimoniales pentavalentes han quedado en desuso por su elevada toxicidad y duración del tratamiento⁷. Una vez iniciado el tratamiento dirigido, los parámetros clínicos y la PCR marcan la respuesta al mismo, puesto que los anticuerpos pueden tardar meses en disminuir².

En España no existe ninguna estrategia de control nacional de la leishmaniasis, aunque se implementan periódicamente medidas de control de vectores y reservorios en diversas comunidades autónomas¹. El uso de insecticidas es una posible medida de control del vector^{5,14}. Sin embargo, son insectos que pasan desapercibidos al ser de pequeño tamaño, no ocasionar ruido y no generar picaduras dolorosas⁵. Para el control de los reservorios caninos, se han propuesto vacunas, tratamientos y collares con insecticida, pero todas ellas son medidas caras¹⁴.

Hasta el momento no existe ninguna vacuna que prevenga la leishmaniasis en humanos^{3,15,16}. No obstante, se trata de una opción potencialmente viable, puesto que los pacientes que se curan permanecen mayoritariamente inmunes a lo largo del tiempo^{3,15}. Actualmente existen diversas líneas de investigación abiertas³.

Conclusiones

La leishmaniasis es una zoonosis infradiagnosticada. A pesar de ser endémica en gran parte de España y de la zona mediterránea, la inmensa mayoría de casos se diagnostican fuera de Europa. Por este motivo, tendemos a olvidarla en nuestros diagnósticos diferenciales. La forma visceral puede ser potencialmente mortal sin tratamiento, de ahí la importancia de enfatizar estos casos.

Existen múltiples test para su diagnóstico, todos ellos con limitaciones, por lo que la prueba "gold standard" sigue siendo invasiva. Sería interesante la estandarización de pruebas rápidas y no invasivas que permitan además la identificación de la especie. Otro foco de investigación relevante es la formulación de vacunas aptas para el ser humano, ya que el control de vectores y reservorios puede ser insuficiente. Teniendo toda esta información en cuenta, la leishmaniasis es una enfermedad parasitaria de la que todavía podemos ampliar el estudio para optimizar su diagnóstico y prevención.

Bibliografía

- Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, granados M, San Martín JV, Aparicio P. Epidemiological changes in leishmaniasis in Spain according to hospitalization-based records, 1997-2011: raising awareness towards leishmaniasis in non-HIV patients. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015; 9(3): e0003594.
- Torpiano P, Pace D. Leishmaniasis: diagnostic issues in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015; 13(9): 1123-38.
- Burza S, Croft SL, Boelart M. Leishmaniasis. *Lancet*, 2018; 392(10151): 951-70.
- Singh OP, Sundar S. Developments in Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in the Elimination Era. *J Parasitol Res*, 2015; 2015: 239469.
- World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Frequently asked questions on visceral leishmaniasis (Kala-azar). India: WHO publications, 2013.
- Pace D. Leishmaniasis. *J Infect*, 2014; 69 Suppl 1:S10-8.
- Grandoni L, López-Vélez R, Mokni M. Manual on case management of leishmaniasis in the WHO European Region. Denmark: WHO publications, 2017.
- Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L, et. al. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Euro Surveill*, 2013; 18(30):20546.
- Goto Y, Cheng J, Omachi S, Morimoto A. Prevalence, severity, and pathogenesis of anemia in visceral leishmaniasis. *Parasitol Res*, 2017; 116(2): 457-64.
- Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev*, 2018; 32(5): 361-7.
- Weinzierl EP, Arber DA. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. *Am J Clin Pathol*, 2013; 139(1): 9-29.
- Onuoha C, Arshad J, Astle J, Xu M, Halene S. Novel Developments in Leukopenia and Pancytopenia. *Prim Care*, 2016; 43(4): 559-73.
- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, López-Vélez R, Weina P, et. al. Diagnosis and treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Disease Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*, 2016; 63(12): e202-e264.
- Bi K, Chen Y, Zhao S, Kuang Y, John Wu CH. Current Visceral Leishmaniasis Research: A Research Review to Inspire Future Study. *Biomed Res Int*, 2018; 2018: 9872095.
- Jain K, Jain NK. Vaccines for visceral leishmaniasis: A review. *J Immunol Methods*, 2015; 422:1-12.
- Iborra S, Solana JC, Requena JM, Soto M. Vaccine candidates against leishmania under current research. *Expert Rev Vaccines*, 2018; 17(4): 323-34.



www.ramib.org

Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President Macià Tomàs Salvà
Vicepresident Fèlix Grases Freixedas
Secretari General Antonio Cañellas Trobat
Vicesecretari Josep F. Forteza Albertí
Tresorer Joan Besalduch Vidal
Bibliotecari Ferran Tolosa Cabani

Acadèmics d'honor

2003 - Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries
2007 - Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Acadèmics numeraris

M. I. Sra. Juana M. Román Piñana
M. I. Sr. Josep Tomàs Monserrat
M. I. Sr. Bartomeu Anguera Sansó
M. I. Sr. Bartomeu Nadal Moncadas
M. I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M. I. Sr. Francesc Bujosa i Homar
M. I. Sr. Ferran Tolosa i Cabaní
Excm. Sr. Macià Tomàs Salvà
M. I. Sra. Joana M. Sureda Trujillo
M. I. Sr. Joan Buades Reinés
M. I. Sr. José L. Olea Vallejo
M. I. Sr. Pere Riutord Sbert
M. I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M. I. Sr. Fèlix Grases Freixedas
M. I. Sr. Antoni Cañellas Trobat
M. I. Sr. Josep Francesc Forteza Albertí
M. I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé
M. I. Sr. Joan March Noguera
M. I. Sr. Ángel Arturo López González
M. I. Sra. Pilar Roca Salom
M. I. Sr. Javier Cortés Bordoy
M. I. Sr. Lluís Masmiquel Comas
M. I. Sr. Sebastià Crespí Rotger
M. I. Sra. Antònia Barceló Bennassar
M. I. Sr. Javier Garau Alemany

Acadèmics supernumeraris

M.I. Sr. Àlvar Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Marta Emma Couce Matovelle

Acadèmics emèrits

M.I. Sr. Arnau Casellas Bernat



www.ramib.org

Protectors de la Reial Acadèmia

Banca March
Conselleria de Presidència
ASISA
Conselleria de Salut
Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears
Fundació Patronat Científic del Col·legi de Metges

Benefactors de la Reial Acadèmia

Consell de Mallorca
Salut i Força

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

Clínica Rotger
Metges Rosselló
Grup Hospitalari Quirónsalud
Col·legi Oficial d'Infermeria de les Illes Balears
Associació Espanyola contra el Càncer a les Illes Balears

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaar.org